R 483 c.

BOSTON
MEDICAL LIBRARY
8 THE FENWAY

Digitized by the Internet Archive
in 2011 with funding from
Open Knowledge Commons and Harvard Medical School

http://www.archive.org/details/diepathologische00ribb

S. FLEXNER.

Die pathologische Anatomie

und

die Heilung

der durch den

Staphylokokkus pyogenes aureus

hervorgerufenen Erkrankungen.

Von

Dr. Hugo Ribbert,

ausserordentlichem Professor der pathologischen Anatomie
und allgemeinen Pathologie zu Bonn.

Mit einer Doppeltafel.

Bonn

Verlag von Friedrich Cohen

1891.

1231

Seinem verehrten Lehrer

Herrn

Professor Dr. Karl Koester

gewidmet.

Inhalt.

Seite

A. Einleitung 1

B. Die Virulenz des Staphylokokkus pyogenes aureus 2

C. Beiträge zur pathologischen Anatomie der durch den Staphylokokkus pyogenes aureus hervorgerufenen Erkrankungen . 8

I. Die Niere 9

a) Heerdförmige Veränderungen 9

b) Diffuse Erkrankungen 19

c) Fibrinausscheidung in den Capillaren der Glomeruli 20

d) Ausscheidung von Carmin durch die Nieren nach Infection mit Staphylokokkus aureus 26

e) Verkalkung 35

II. Das Herz 39

a) Fettige Degeneration 43

b) Verkalkung 49

c) Verkalkung und Verfettung 53

d) Interstitielle Processe 54

III. Die Lungen 59

IV. Die Milz 63

V. Das Knochenmark 65

D. Die Wirkungsweise des Staphylokokkus pyogenes aureus . 67

E. Die Bedeutung einer Allgemeinvergiftung des Organismus, einer künstlichen Vermehrung der im Körper vorhandenen

Seite

giftigen Umsatzprodukte und einer raschen Resorption der Toxine für das Verhalten der Localerkrankungen 78

F. Die Bedeutung der Toxine für die Heilung der durch den Staphylokokkus pyogenes aureus bedingten Infection nebst allgemeinen Bemerkungen über Immunität und Heilung . . 92

G. Die Möglichkeit einer Einwirkung auf den Verlauf der durch den Staphylokokkus pyogenes aureus bedingten Erkrankung 105

H. Schluss 125

A. Einleitung.

Ueber den Staphylokokkus pyogenes aureus sind zwar bereits zahlreiche und fruchtbringende Untersuchungen angestellt worden, aber eine genauere Analyse seiner Wirkungsweise auf Grund der anatomischen Befunde und experimentellen Ergebnisse wurde bisher nicht in ausreichender Weise gegeben. Nur auf Grundlage derselben dürfte es aber möglich sein, die Bedingungen der Ausheilung der durch den Staphylokokkus hervorgerufenen Erkrankungen festzustellen und aus ihnen wiederum Anhaltspunkte für ein therapeutisches Vorgehen zu gewinnen. Diesem Gedankengange folgte ich bei den auf den nachfolgenden Blättern beschriebenen Untersuchungen, die sich zunächst mit den pathologisch-anatomischen Organveränderungen nach Staphylokokkeninfection beschäftigten und eine Reihe bis jetzt nicht oder nur ungenügend bekannter Verhältnisse kennen lehrten. Dahin gehören die unter dem Einfluss der Kokkenkolonien in der Niere auftretenden und die unabhängig von den Mikroben entstehenden Nekrosen, dahin ferner thrombotische Vorgänge der Nierengefässe, Verkalkungen und Heilungsprocesse, weiterhin im Myocard Nekrose, fettige Degeneration, Verkalkung und Heilung, in den Lungen hämorrhagische Infarcirung, Nekrose und thrombotische Gefässverlegungen, in der Milz Infarktbildung. Die anatomischen Veränderungen mussten auf Grund einer Toxinwirkung erklärt werden und weitere Beobachtungen und Experimente gaben neue Stützen für die hohe Bedeutung der von den Kokken producirten Gifte, deren Einfluss auf die Heilung der Erkrankung sodann Erörterung finden musste und die Veranlassung gab zu einer grösseren Reihe von Versuchen über die Möglichkeit einer experimentellen Einwirkung auf den Verlauf der Krankheit.

In Kürze lässt sich also die Abhandlung bezeichnen als eine Studie über die Bedeutung der von dem Staphylokokkus pyogenes aureus producirten Toxine für den Verlauf der Infection.

B. Die Virulenz des Staphylokokkus pyogenes aureus.

Die Virulenz des Staphylokokkus pyogenes aureus unterliegt beträchtlichen Schwankungen. Bei den meisten Beobachtern finden sich darüber bald nur kurze Bemerkungen, bald ausführlichere Mittheilungen. Die Angaben über die Wirkungsweise des Staphylokokkus z. B. bei intravenöser Injection weichen ausserdem häufig so sehr von einander ab, dass man sie, die Gleichheit der Versuchsbedingungen im Uebrigen vorausgesetzt, nur unter der Annahme einer verschiedenen Virulenz der angewandten Culturen begreiflich finden kann.

Diese Verschiedenheit der infectiösen Eigenschaften des Staphylokokkus kann entweder schon bei Beginn des Culturverfahrens auf Grund der äusseren Verhältnisse, unter denen er sich bis dahin befunden hatte, vorhanden oder weiterhin unter den Bedingungen der fortgesetzten Züchtung erworben sein. In erster Linie hat man darauf hingewiesen, dass durch das höhere Alter der Culturen eine Minderung der Virulenz bedingt sein kann, sei es nun, dass dieselbe Cultur längere Zeit aufbewahrt wurde, sei es, dass häufige Umzüchtungen stattfanden. In diesem Sinne hat sich besonders Burschinski[1]) ausgesprochen, der ältere abgeschwächte Culturen dadurch wieder wirksamer machen konnte,

---

1) Ueber die pathogenen Eigenschaften des Staphylokokkus pyogenes aureus. Aus dem pathologischen Institut zu Tübingen. Wratsch 1889 cit. nach einem Referat im Centralbl. f. Bacteriol. VII, 12.

dass er sie einmal oder mehrere Male durch den Kaninchenkörper hindurchführte. Auf seinen Versuch, aus der verschiedenen Virulenz des Staphylokokkus den Widerspruch in den Experimenten von Grawitz und Pawlowski über die intraperitoneale Einspritzung zu erklären, komme ich unten zurück.

Ausser dem Alter der Culturen hat man auch die Höhe der Züchtungstemperatur beschuldigt. So giebt Rodet[1]) an, dass die bei 35° gewonnenen völlig infectionsfähigen Culturen durch Züchtung bei 44° erheblich abgeschwächt werden. Lübbert[2]) konnte sich davon desshalb nicht überzeugen, weil es ihm nicht gelang, bei so hoher Temperatur ein Wachsthum des Staphylokokkus zu erzielen.

In meinen auf mehrere Hunderte von Kaninchen sich erstreckenden Untersuchungen fand ich gleichfalls beträchtliche Unterschiede in der Wirkung der einzelnen Culturen. Ich habe aber systematische Untersuchungen über die Ursache der bald grösseren, bald geringeren Virulenz nicht angestellt und kann nur die Angabe bestätigen, dass mit dem höheren Alter der Cultur und mit der Häufigkeit der Umzüchtung eine Abschwächung sich allmählich bemerkbar macht. Jedoch sah ich auch ganz ausserordentlich virulente Staphylokokken ihre Giftigkeit durch viele Generationen beibehalten, sie erst sehr spät nach und nach zum Theil einbüssen, und nach mehrfachem Durchgang durch den Kaninchenkörper wiedergewinnen. Der Unterschied der Virulenz wird am besten durch ein Beispiel klar gemacht werden können: Während ich ein kräftiges Kaninchen bei Anwendung jener besonders infectionsfähigen Culturen durch intravenöse Injection eines Cubikcentimeters einer ganz leicht getrübten wässerigen Emulsion in zwei Tagen tödten konnte, blieben in den anderen Fällen die Thiere nach Einspritzung der gleichen Menge einer milchig trüben Aufschwemmung bis zu 6 Tagen am Leben. Wir werden bei Betrachtung der durch den Staphylokokkus hervorgerufenen anatomischen Veränderungen mehrfach hervorzuheben haben, dass die grössere Virulenz sich vor Allem durch ein Vorwiegen degenerativer Processe, zu denen Nekrose und fettige

1) Revue de Chirurgie 1885, 8. De la nature de l'ostéomyelite infectieuse.

2) Biologische Spaltpilzuntersuchungen. Monogr. 1886.

Degeneration gehören, geltend macht. Je virulenter die Culturen, desto massenhafter entwickeln sich die Kokken im Körper, desto umfangreicher ist die Nekrose in der Umgebung der Pilzhaufen, desto ausgedehnter die genauer zu beschreibende fettige Degeneration des Herzmuskels. Je abgeschwächter die Cultur ist, desto geringer sind alle diese Momente entwickelt, desto kleiner zu dem gleichen Zeitpunkt die Heerde. Je reichlicher ferner die injicirten Kokkenmengen, desto zahlreicher die entstehenden Heerde, desto schwerer die Erkrankung.

Die intravenöse Injection grösserer Mengen des Staphylokokkus führt nach meinen Beobachtungen auch bei verminderter Infectionsfähigkeit stets zum Tode des Versuchsthieres. Es ist mir kein Fall vorgekommen, in welchem das Kaninchen der Einspritzung eines Cubikcentimeters einer Aufschwemmung, welche innerhalb der gegen das Licht gehaltenen Pravaz'schen Spritze leicht getrübt erschien, nicht erlegen wäre[1]). Mit dieser Angabe stehe ich in Gegensatz zu Rinne[2]), der bei Kaninchen 2—3 Pravaz'sche Spritzen einer Kokkenaufschwemmung ohne die geringste Erkrankung injiciren konnte. Allerdings bleiben, wenn die Cultur nicht besonders virulent ist, einzelne Thiere nach der Infection längere Zeit, 2—3 Wochen, am Leben, so dass man schon glauben könnte, die Injection sei wirkungslos gewesen, bis sie dann abmagern, matt werden und verenden. Wenn man geringere Mengen injicirt, bleiben manche Thiere anscheinend gesund. Tödtet man sie aber in den ersten Tagen oder Wochen nach der Injection, so wird es meist gelingen, in den Nieren oder im Herzen vereinzelte kleinere Heerde aufzufinden, deren Ausheilung aber offenbar möglich ist. Injicirt man schliesslich Kokkenmengen, welche eine Trübung der Aufschwemmung nicht mehr

---

1) Da es einerseits zu zeitraubend, andererseits für meine Zwecke auch nicht erforderlich war, jedesmal durch das Plattenculturverfahren die Zahl der in der benutzten Emulsion vorhandenen Keime festzustellen, so begnüge ich mich mit der Angabe, ob die wässerige Aufschwemmung nach der Einfüllung in die Spritze eben erkennbar, leicht, sehr deutlich, oder milchig getrübt war. Diese Bezeichnungen haben mir bei meinen Untersuchungen zur Wiederholung früherer Experimente völlig ausgereicht.

2) Der Eiterungsprocess und seine Metastasen. Archiv f. klinische Chirurgie, Bd. 39.

verursachen, so kommt es nur selten zu anatomisch nachweisbaren und nur ausnahmsweise zu einer tödtlichen Erkrankung.

Ein Umstand verdient aber noch besondere Besprechung. Es wurde eben erwähnt, dass nach intravenöser Injection von virulenten Culturen die Kokken sich reichlicher entwickelten und zur Bildung grösserer Entzündungsheerde Veranlassung geben als bei Benutzung abgeschwächter Culturen. Es ist aber bemerkenswerth, dass die Zahl der Heerde im ersteren Falle nicht nothwendig grösser sein muss als im letzteren. Es ist aber noch ganz besonders merkwürdig, dass in allen Fällen die Menge der entstehenden Heerde durchaus nicht im Verhältniss steht zur Zahl der injicirten Kokken. Trotz der Einspritzung von Tausenden und Zehntausenden von Kokken findet man oft nur sehr spärliche Heerde, die zudem primär nur durch sehr wenige Mikroben hervorgerufen werden. Für die Beurtheilung ihrer Menge fällt auch noch in's Gewicht, dass ein Theil von ihnen zweifellos erst secundär in Abhängigkeit von solchen entstanden ist, die gleich von vornherein gebildet wurden. Wie soll man es sich nun erklären, dass nur ein sehr kleiner Theil der Kokken zur Ansiedelung gelangt? Selbstverständlich denkt man zunächst daran, dass den Aufschwemmungen noch gröbere Partikel des Culturbodens oder auch grössere fester zusammenhängende Kokkenhaufen beigemengt sind, die als Emboli fungiren könnten. Es ist kein Zweifel, dass solche Beimengungen die Localisation der Kokken befördern und zur Bildung zahlreicherer und grösserer Heerde führen müssen. Es dürfte überflüssig sein, dabei länger zu verweilen. Aber allein hängt die Festsetzung der Kokken von solchen Momenten nicht ab. Ich habe Emulsionen in der sorgfältigsten Weise mehrere Male filtrirt und geschüttelt, so dass sicher keine gröberen Partikel mehr vorhanden waren und habe trotzdem viele Entzündungsheerde entstehen sehen. Will man gleichwohl an der Bedeutung embolischer Vorgänge festhalten, so kann man denken, dass die injicirten Kokken zur Bildung kleiner thrombotischer Ausscheidungen im circulirenden Blut oder an der Injectionsstelle führten, die dann in Capillaren sitzen blieben. Die secundären, zum Beispiel von einer Endocarditis abhängigen, oder die nach subcutanen Eiterungen entstehenden Heerde lassen sich ja ungezwungen aus einem ähnlichen Vorgange erklären. Man darf auch daran denken, dass sich im Kreislauf die Kokken ge-

legentlich ohne Betheiligung nennenswerther thrombotischer Processe zu kleineren Haufen zusammenlagern, die dann embolisch verschleppt werden. Unsere Aufmerksamkeit nimmt ferner die Aufnahme der Kokken durch die Gefässendothelien in Anspruch, wie sie von Wyssokowitsch[1]) u. A. nachgewiesen wurde. Allein für die Localisation können wir mit dieser Erscheinung nicht viel anfangen. Sie ist zu ausgedehnt, als dass sie im Verhältniss zur Zahl der Entzündungsheerde stände und ihr Vorkommen vor Allem in der Leber, in welcher die Staphylokokken nur selten eine ausgedehntere Entwicklungsstätte finden, spricht nicht für ihre Bedeutung. Jedoch soll nicht in Abrede gestellt werden, dass vielleicht durch Festsetzung grösserer Pilzmengen in den Endothelien Heerde verursacht werden können. Etwas mehr Wichtigkeit kommt aber vielleicht einer Aufnahme von Kokken durch die Leukocyten zu. Man hat ja auf eine Verschleppung von Bacterien durch sie mehrfach hingewiesen und es ist wohl verständlich, dass diese Zellen, wenn sie mit Kokken vollgepfropft sind, in Capillaren sitzen bleiben können.

Unsere Betrachtungen führen uns also, wenn wir nach einer Erklärung der Localisation suchen, immer wieder vorwiegend auf das mechanische Moment der embolischen Verschleppung, die zunächst den besten, wenn auch vielleicht nicht ausreichenden Anhaltspunkt darstellt.

Aber mit der Erörterung der Ursache der Heerderkrankungen ist die Frage, die wir oben aufwarfen, nicht gelöst. Wesshalb kommt denn der weitaus grösste Theil der injicirten Kokken nicht zur Wirkung? Man kann nicht daran denken, dass nur gerade die wenigen, die sich festsetzen, die einzigen sind, die einer Vermehrung im Körper fähig, die mit anderen Worten virulent wären. Wir müssen vielmehr schliessen, dass die ungeheure Mehrzahl der Kokken im Körper zu Grunde geht oder ausgeschieden wird. Der letztere Vorgang hat indessen gewiss nur nebensächliche Bedeutung, auch wenn man mit Orth[2]) annehmen will, dass die Glomeruli im Stande sind, ohne selbst erheblichen Schaden zu erleiden, Kokken durchtreten zu lassen.

---

1) Ueber die Schicksale der in's Blut injicirten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. Zeitschr. f. Hygieine, Bd. I.

2) Ueber die Ausscheidung abnormer körperlicher Bestandtheile des Blutes durch die Nieren. Deutsche medic. Wochenschr. 1890, No. 44.

Noch verwickelter wird die Sachlage, wenn wir sehen, dass die Einspritzung gleicher Mengen bei gleich grossen Kaninchen durchschnittlich immer zur Bildung ungefähr gleich zahlreicher Heerde führt.

Wenn wir nun aber weiter fragen, auf welche Weise denn der Untergang so vieler Kokken zu Stande kommt, so berühren wir damit ein viel discutirtes Gebiet, bei dem wir an dieser Stelle nicht länger verweilen wollen. Wir kommen weiter unten (pag. 102) darauf zurück.

Schliesslich mag hier die Beobachtung über eine besondere Disposition trächtiger weiblicher Kaninchen und solcher, die vor Kurzem geboren hatten, angereiht werden: Ich habe in vielen Fällen gesehen, dass diese Thiere einer Infection viel rascher erliegen als andere. Diese Erscheinung erklärt sich vielleicht auf Grund der Mittheilungen von Gärtner[1]), denen zufolge eine bei Thieren künstlich hervorgerufene hydrämische Blutbeschaffenheit die Disposition für den Staphylokokkus aureus erhöht.

---

1) Beitrag zur Aufklärung des Wesens der sogen. Prädisposition durch Impfversuche mit Staphylokokken. Zieglers Beiträge, Bd. IX, pag. 276.

C. Beiträge zur pathologischen Anatomie der durch den Staphylokokkus pyogenes aureus hervorgerufenen Erkrankungen.

Der Staphylokokkus pyogenes aureus vermag in allen Organen und Organsystemen Erkrankung hervorzurufen, befällt aber einzelne von ihnen mit besonderer Vorliebe. Beim Menschen wird er bekanntlich am häufigsten bei der Osteomyelitis, in furunkulösen und phlegmonösen Entzündungsprocessen angetroffen, findet aber auch im Innern des Körpers, so auf den Herzklappen, in den Nieren, sehr oft die geeigneten Bedingungen zur Ansiedelung. Die experimentellen Untersuchungen bei Thieren lehrten, dass er, in den Blutkreislauf eingeführt, sich vor Allem in inneren Organen und unter ihnen vorwiegend in den Nieren ansiedelt. In zweiter Linie wurden Erkrankungen des Herzens beobachtet, während die übrigen Organe, Lunge, Leber, Milz etwas seltener befallen werden. Sehr häufig constatirte man ferner Abscesse der willkürlichen Muskulatur.

Nach meinen Erfahrungen betreffen die das Leben bedrohenden Veränderungen ausser der Niere fast in gleicher Häufigkeit die Herzmuskulatur, die, wie wir sehen werden, neben Heerderkrankungen auch diffuse degenerative Processe darbieten kann. Die grosse Bedeutung, welche somit den Erkrankungen des Herzens und der Nieren zukommt, rechtfertigt ein besonders genaues Eingehen auf die in den beiden Organen erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde. Sie werden in erster Linie geeignet sein, uns über den Verlauf der Staphylokokkusinfection Aufklärung zu verschaffen. Daneben sollen die Veränderungen anderer Organe (Lunge, Milz, Knochenmark) nur so weit Berücksichtigung finden, als sie neue oder bisher nicht genügend gewürdigte Erscheinungen darbieten.

I. Die Niere.

a) Die heerdförmigen Veränderungen.

Beim Menschen finden sich die durch den Staphylokokkus bedingten Erkrankungen in Gestalt kleinerer und grösserer Abscesse und infarktähnlicher Veränderungen. Die Abscesse sind nicht selten sehr zahlreich und dann meist klein und bald mehr oder weniger gleichmässig auf der Oberfläche der Niere und auf ihrer Schnittfläche zerstreut oder gruppenweise angeordnet. Auf dem Durchschnitt des Organes liegen sie in der Rinde gern in radiär gestellten Reihen, während sie in der Marksubstanz zur Papillenspitze convergirende längliche und durch die Markkegel oft in ganzer Ausdehnung hinziehende Heerde bilden. Die Kokken lassen sich in den erkrankten Stellen gewöhnlich leicht nachweisen. Sie liegen meist haufenweise und füllen oft ganze Gefässstrecken, insbesondere die Schlingen der Glomeruli vollkommen aus.

Mit diesen beim Menschen vorkommenden, hier wegen des Vergleichs kurz angeführten Erkrankungen der Nieren stimmen die von den bisherigen Beobachtern bei Thieren beschriebenen in der Hauptsache überein. Auch hier müssen wir unterscheiden zwischen kleineren eitrigen und grösseren infarktähnlichen Heerden. Die Abbildungen von Passet[1]) und Lübbert[2]) geben die Verhältnisse recht gut wieder. Diese beiden und die übrigen Beobachter, insbesondere Krause[3]), beschrieben auf der Oberfläche miliare, gleichmässig zerstreute oder gruppenweise angeordnete Heerdchen, die gewöhnlich deutlich prominiren. Sie stellen aber meist keine runden Abscesschen dar, sondern durch die Rinde bis zur Marksubstanz und nicht selten auch durch diese

1) Untersuchungen über die Aetiologie der eitrigen Phlegmone des Menschen. Monographie 1885.

2) l. c.

3) Ueber einen bei der acuten infectiösen Osteomyelitis des Menschen vorkommenden Mikrokokkus. Fortschr. d. Med. 1884, No. 8.

hindurch ziehende gelbliche Streifen, die vielfache varicöse Anschwellungen zeigen können. Auch die nekrotischen Infarkte beschränken sich meist nicht auf die Rinde, sondern setzen sich, wenn sie allein oder in einiger Entfernung von einander vorhanden sind, unter allmählicher Verschmälerung, wenn sie gross und zahlreich sind, unter Zusammenfliessen im Bereich des Markes bis zur Papillenspitze fort, die oft in ganzem Umfange und mit grösserer oder geringerer Ausdehnung auf das übrige Mark nekrotisch sein kann. In manchen Fällen ist die Rinde nur wenig erkrankt, das Mark dagegen in grossem Umfange, so dass es fast in toto in eine nekrotische Masse umgewandelt sein kann.

Diese früheren Beobachtungen kann ich nach meinen Untersuchungen bestätigen. Die Veränderungen sind aber sehr verschieden, je nach der injicirten Menge und besonders je nach der Virulenz der Culturen. Je energischer der Staphylokokkus auf den Organismus einwirkt, je früher auch bei geringen injicirten Mengen der Tod erfolgt, desto ausgedehnter sind die Processe, ist vor Allem die Bildung der nekrotischen Infarkte. Mit der Abnahme der Virulenz werden diese immer seltener und machen mehr und mehr den kleinen Abscessbildungen Platz. Bei Anwendung sehr geringer Mengen virulenter und ebenso grösserer Quantitäten der am meisten abgeschwächten Culturen sah ich keine Infarkte mehr, sondern nur noch miliare, oft bei blossem Auge kaum wahrnehmbare Heerdchen, die freilich auch dann noch gern in kleinen Gruppen zusammenlagen, aber auf dem Durchschnitt nicht immer als streifenförmige, sondern häufig auch hier nur als runde Abscesse hervortraten. In der Marksubstanz waren in diesen Fällen die Prozesse gleichfalls nur geringfügig, die länglichen Heerdchen meist sehr spärlich, sehr schmal und nur zum Theil durch das ganze Mark hindurchziehend.

Die Entstehung aller dieser Veränderungen ist abhängig von der Gegenwart der Kokken. Schon nach 6 Stunden konnte ich sie, bei Infection mit grossen Mengen, wie ich auch schon früher erwähnt habe[1]), in umfangreichen Colonien in den Schlingen der Glomeruli, an deren Stelle zuweilen nur ein umfangreicher Kokkenhaufen getreten war, in intertubulären Gefässen, in den Blut-

1) Die Schicksale der Osteomyelitis-Kokken im Organismus. Deutsche medic. Wochenschrift 1884, p. 682.

gefässen des Markes und in Harnkanälchen nachweisen[1]). Gelegentlich sah ich das Lumen der an einen mit Kokken gefüllten Glomerulus anschliessenden gewundenen Abschnitte ebenfalls mit ihnen vollgepfropft. Untersucht man die Nieren nach der Infection systematisch in stundenweisen Intervallen, so überzeugt man sich leicht, dass die Kokken nicht von vorne herein in den grossen Colonien vorhanden sind, sondern dass sie sich an Ort und Stelle noch vermehren. Darauf lässt auch, wie Orth[2]) für den Menschen hervorgehoben hat, die starke, oft variköse Erweiterung der Gefässe durch die Kokkenmassen schliessen.

Um diese, übrigens durchaus nicht immer so umfangreichen Wucherungen der Kokken bilden sich nun die Veränderungen des Nierengewebes. Die dem Raume nach nächste Erscheinung ist eine auf das umgebende Gewebe in verschiedener Ausdehnung, die von der Virulenz der Culturen abhängt, sich erstreckende Nekrose. An sie schliesst sich aussen die zellige Infiltration, die Eiterung, an, die nach kürzerer oder längerer Zeit auch zu einer Durchsetzung der nekrotischen Zone mit Eiterkörperchen führt. Bei Anwendung abgeschwächter Kokken und unter anderen noch zu erörternden Bedingungen kann die zellige Infiltration von vorneherein bis an die Kokkencolonien heranreichen, die nun, je länger der Process dauert, desto mehr insofern sich verlieren, als sie sich in dem Eiter vertheilen, so dass sie weiterhin nur noch einzeln und in kleineren Gruppen gefunden werden.

Einige besondere Bemerkungen erfordert die Bildung der nekrotischen Infarkte. Sie sind zuweilen in ihrer äusseren Gestaltung den beim Menschen beobachteten embolischen Infarkten so ähnlich, dass man versucht ist, sie auf einen ähnlichen Vorgang zurückzuführen. Insbesondere zeigen sie auf der Oberfläche der Niere oft eine deutliche landkartenförmige Begrenzung. Ihre Grösse wechselt sehr; es sind mir Infarkte vorgekommen, welche fast die Hälfte der Niere einnahmen. Man sieht sie schon wenige Stunden nach der Infection angedeutet, sie erscheinen dann meist etwas dunkler als die übrige Nierensub-

---

1) Die Färbung geschah nach den Methoden von Gram und Weigert nach Vorfärbung mit irgend einer Carminsolution, am liebsten mit Pikrocarmin.

2) Lehrbuch der pathologischen Anatomie, II. Bd., pag. 64.

stanz, später sind sie stets von hellerer Farbe. Ich habe mich nun aber meist vergebens bemüht, in den zugehörigen Gefässen Thromben aufzufinden, die für die Entstehung der Heerde hätten verantwortlich gemacht werden können. Auch kann man in den nach 24 Stunden vorhandenen Infarkten nicht immer grössere Mengen von Kokken auffinden. Späterhin aber sieht man in ihnen stets ausserordentlich zahlreiche und grosse Colonien, theils gruppenweise zusammenliegend, theils zerstreut. Es kann danach wohl kaum zweifelhaft sein, dass es sich bei der Infarktbildung in erster Linie um eine multiple Invasion von Kokken in einen grösseren oder kleineren Arterienbezirk handelt. Wesshalb freilich die Kokken nur in einzelne arterielle Gebiete hineingelangen und die übrige Niere weniger betheiligen oder ganz frei lassen, ist mir nicht völlig klar geworden. Man kann es sich kaum anders denken, als dass ein grösserer Haufe von Kokken oder ein mit ihnen versehener Thrombus in eine Arterie hineingelangt und sich auf ihre einzelnen Aeste vertheilt. Nur macht es bei dieser Annahme Schwierigkeit, sich die Entstehung des Thrombus zu erklären, da die Infarkte, wie bemerkt, schon wenige Stunden nach der Infection vorhanden sein können. Man darf auch nicht daran denken, dass die injicirte Emulsion grössere Partikel enthalten hätte, die aber noch im Stande gewesen wären, die Lungencapillaren zu passiren, denn in besonders nach dieser Richtung mit sorgfältig geschüttelten und mehrfach filtrirten Aufschwemmungen angestellten Versuchen habe ich die Infarkte nicht seltener gesehen als sonst. Man darf aber vielleicht daran denken, dass die nahezu rechtwinkeligen Theilungsstellen der Nierenarterien, die Abgangsstellen der Arteriolae rectae besonders geeignet sind, eine endotheliale Ablagerung von grösseren Mengen der Kokken zu begünstigen, dass sich hier dann zunächst umfangreichere Colonien und Thromben bilden, deren Lösung zu einer Ueberschwemmung des zugehörigen Gebietes mit Kokken oder deren Vergrösserung vielleicht auch zu einem Verschluss des Gefässes führt. Den letzteren Fall habe ich ein Mal beobachtet. Es handelt sich in dem

1. Versuch[1]) um ein Kaninchen, dem eine Spritze milchig

1) Die Versuche sollen in der Reihenfolge nummerirt werden,

trüber Emulsion injicirt worden war und welches 3 Stunden später getödtet wurde. In der linken Niere fand sich ein fast Zwanzigpfennigstückgrosser dunkeler Heerd, der sich auf der Schnittfläche keilförmig bis in die Marksubstanz fortsetzte. Auf der Grenze der Rinde fand ich nun eine Arterie vollkommen durch einen dichten Kokkenhaufen verschlossen, im Heerde selbst war von Kokken noch nichts zu sehen. Die Infarkte stellen somit, soweit sie nicht bei Arterienverschluss gleichzeitig anämischer Natur sind, nichts Anderes dar, als umfangreiche, durch multiple Kokkeninvasion bedingte nekrotische Heerde. Sie werden frühzeitig durch einen Saum zellig, resp. eitrig infiltrirten Gewebes von dem übrigen Nierengewebe geschieden. Ihr weiteres Schicksal lässt sich nur in seltenen Fällen verfolgen, da, wie schon erwähnt, ihre Entstehung fast ausschliesslich in Fällen rasch tödtlicher Infection beobachtet wird. Bleibt das Thier ausnahmsweise längere Zeit am Leben, wie es in dem unten zu erwähnenden Versuch 89 der Fall war, so kann es zu einer eitrigen Einschmelzung des Grenzsaumes kommen und der ganze Infarkt ist dann aus dem Organ mit Leichtigkeit herauszuheben, er schwimmt gleichsam ringsum in Eiter.

Etwas genauer müssen wir nun noch auf die histologischen Eigenthümlichkeiten der nekrotischen Veränderungen eingehen (Fig. 1). Sie sollen an der Hand von vier Fällen beschrieben werden.

2. Versuch. Ein Kaninchen bekam intravenös eine Spritze sehr dünner Emulsion und am folgenden Tage ebensoviel bei 55°—65° C. sterilisirte trübe Culturaufschwemmung. Am dritten

---

wie sie im Text aufeinander folgen. Es kann dann leicht auf sie verwiesen werden, da ihre Auffindung keine Mühe macht, während eine Nummerirung nach den Zahlen meiner Versuchsprotokolle die Uebersicht erschweren würde. Da nun der grössere Theil der Experimente mit zwei oder mehr Thieren und zwar ausschliesslich Kaninchen angestellt wurde, mehrere Male aber einzelne dieser Thiere auch getrennt für sich besprochen werden, so soll, wo dies der Fall ist, jedes Mal in Klammern die Zahl zugefügt werden, unter welcher das Experiment nochmals zur Erörterung gelangt. Die einzeln aufgeführten bilden nur den kleineren Theil meiner gesammten Versuche. Manche missglückten, viele wiederholten nur bereits bekannte Ergebnisse, viele andere erfordern keine gesonderte Darstellung.

Tage wurde es todt gefunden. Auf der Oberfläche der Nieren fand sich u. A. ein erbsengrosser, gelbtrüber, unregelmässig begrenzter Fleck, der sich auf der Schnittfläche keilförmig in die Niere hineinerstreckte. Der Heerd wurde durch eine hyperämische Zone abgegrenzt.

Die mikroskopische Untersuchung ergab an Horizontalschnitten eine unvollkommene Färbung des Heerdes und eine periphere Abgrenzung desselben durch einen schmalen Saum äusserst dicht zellig infiltrirten Gewebes, an welches sich dann wiederum eine Zone mangelhafter Färbung anschloss, die allmählich normalen Verhältnissen Platz machte. Es handelte sich um eine noch nicht völlig ausgebildete Nekrose, die über den Ring zelliger Infiltration noch eine Strecke weit vorgedrungen und abhängig war von ausserordentlich zahlreichen, theils in intertubulären Capillaren, theils in Glomerulusschlingen, theils in Harnkanälchen liegenden Kokkencolonien. Uns interessiren vor Allem die Veränderungen der Harnkanälchen, die sehr verschiedene Grade der Degeneration darboten (Fig. 1). Die geringste Abweichung von der Norm ist gegeben durch eine Erweiterung des Lumens, welches fast überall mit einem die Weigert'sche Fibrinfärbung nicht annehmenden feinen Gerinnsel versehen ist, durch eine entsprechende Höhenabnahme des Epithels und durch blassere Färbung der Kerne, die zudem deutlich kleiner sind, als in den nicht nekrotischen übrigen Nierenabschnitten. Daran schliessen sich Harnkanälchen an, in denen die Kernfärbung grösstentheils ausgeblieben ist, während die wenigen vorhandenen noch kleiner sind, vielleicht ein Drittel der normalen Grösse haben, und nur ganz leicht tingirt erscheinen. Einzelne Granula können etwas deutlicher hervortreten. Darauf folgen dann im Uebrigen gleichbeschaffene Harnkanälchen ohne alle Kernfärbung. Während nun das Gerinnsel im Lumen meist scharf gegen das Epithel abgesetzt ist, giebt es wieder einzelne andere Kanälchen, in denen es mit dem Protoplasma ringsum zusammenzuhängen scheint. Jedoch kann man die Grenze noch gewöhnlich gut erkennen. — Nun findet sich aber auch noch eine andere Reihe von Erscheinungen, die vorwiegend an den geraden Kanälchen ablaufen und in einer Ablösung des Epithels in Form einzelner Zellen oder grösserer Fetzen ihren Ausdruck finden. Die abgefallenen Zellen werden zu trübkörnigen Schollen oder verschmelzen zu unregelmässigen

Massen. Die Kerne verschwinden nicht wie in den eben besprochenen Kanälen dadurch, dass sie allmählich abblassen, sondern sie zeigen meist zuerst einen Verlust ihrer Conturen bei deutlicherem Hervortreten ihrer Granula, die zunächst noch gruppenweise liegen. Mit dem zunehmenden Verfall des Protoplasmas nimmt die Zahl der Kerngranula ab und ihre Anordnung wird unregelmässig, bis sie schliesslich ganz verschwinden. Nimmt man nun noch hinzu, dass in vereinzelten Kanälen das Epithel fehlt, so dass der von der noch erhaltenen membrana propria gebildete Raum ganz mit feinem Gerinnsel erfüllt ist, so sind damit alle an den Harnkanälchen vorkommenden Veränderungen kurz wiedergegeben. Das intertubuläre Gewebe ist an der Nekrose nicht in gleichem Maasse betheiligt, da es auch in den am stärksten nekrotisirten Abschnitten noch eine Färbung der Kerne erkennen lässt. Ueber die Glomeruli sei nur gesagt, dass die Zahl der gefärbten Kerne verhältnissmässig gering ist, dass sie zuweilen ganz kernlos erscheinen und dass in ihren Kapselräumen dieselbe geronnene Masse wie in den Harnkanälchen gefunden wird. In der ausserhalb des zellig infiltrirten Saumes gelegenen, schlecht gefärbten Zone sind die nekrotischen Veränderungen theilweise auch bis zum Verlust jeder Kernfärbung vorgeschritten, im Uebrigen aber geringer als in den inneren Abschnitten.

3. Versuch. Ein Kaninchen verendet 4 Tage nach der Injection einer schwach getrübten Kokkenemulsion. Die Nieren enthalten mehrere gelbliche, nicht über linsengrosse Heerde. Sie sind in Horizontalschnitten durch eine zellige Infiltration begrenzt, die sich in schwächerem Maasse nach innen zwischen die Harnkanälchen fortsetzt. In diesen ist nirgendwo eine Kernfärbung zu erkennen, das Epithel ist theils noch von normaler Höhe, vielfach aber auch beträchtlich niedriger, trübe, das in letzterem Falle weite, sonst engere Lumen enthält fein geronnene Massen.

4. Versuch. Das Kaninchen lebte nach der Einspritzung einer dünnen Kokkenaufschwemmung 4 Tage. In den Nieren fanden sich mehrere landkartenförmig begrenzte, gelbliche höchstens linsengrosse Heerde. Die Configuration der Heerde ist in der Hauptsache dieselbe wie in den beiden vorhergehenden Versuchen. Die Nekrose ist aber stärker ausgesprochen, da nicht

nur die Epithelien der Harnkanälchen, sondern auch die Interstitien keinerlei Kernfärbung zeigen. Das Epithel ist wieder niedriger als normal, theilweise um zwei Drittel, auch vielfach in Gestalt kleinerer und grösserer Fetzen abgelöst. Im Lumen sieht man trübe Gerinnsel.

5. Versuch. Das Kaninchen wurde ebenfalls 4 Tage nach der Infection todt gefunden. Ein etwa stecknadelkopfgrosser nekrotischer Heerd enthält ausserordentlich viele Kokkenkolonien. Das Epithel der Harnkanälchen ist fast überall von der Membrana propria abgelöst und liegt theils noch als unregelmässiger protoplasmatischer Ring, theils in Form von kleineren und grösseren Fetzen im Lumen. Eine Kernfärbung ist auch in den Interstitien nicht zu erkennen. Die Zellen sind kleiner als normal, im Lumen, soweit es noch erkennbar, sieht man feine geronnene Massen.

Fassen wir die Ergebnisse dieser vier Versuche zusammen, so sehen wir als Ausdruck der Nekrose zunächst ein Niedrigerwerden des Epithels mit entsprechender Erweiterung des Lumens eintreten, ferner eine Verkleinerung der Kerne und einen allmählichen Verlust ihrer Färbbarkeit, in manchen Kanälen auch eine Zerbröckelung derselben. Eine Ablösung der Epithelien schliesst sich an diese Veränderungen an. Im Lumen der Kanälchen finden wir ein feines Eiweissgerinnsel, welches zum Theil an Ort und Stelle durch das functionsunfähige Epithel hindurchgetreten sein, theils aus den Glomerulis stammen dürfte, in deren Kapseln wir den gleichen Gerinnseln begegnen.

Diese Befunde bestätigen somit in den wesentlichsten Punkten die Resultate, die O. Israel[1]) jüngst bei der anämischen Nekrose des Nierengewebes beschrieben und durch eine Reihe sehr schöner Figuren illustrirt hat. Wenn eine Abweichung darin vorhanden ist, dass Israel das in den Kanälen enthaltene Eiweiss nach der Weigert'schen Methode zu färben vermochte, während das in meinen Präparaten nicht möglich war, so ist das einerseits kein sehr wesentlicher Differenzpunkt und andererseits wahrscheinlich aus der verschiedenen Genese der Nekrose zu erklären. Die vortrefflichen von Israel benutzten Methoden Alt-

1) Die anämische Nekrose der Nierenepithelien. Virchow's Archiv, Bd. 123, pag. 310,

manns, welche eine Darstellung der Zellgranula gestatten, habe ich bei Herstellung meiner Präparate leider nicht zur Anwendung gebracht.

Die nekrotischen Infarkte habe ich, wie schon bemerkt, vor Allem nach Injection voll virulenter Culturen beobachtet. Aber auch durch abgeschwächte Kokken wird die Bildung grösserer Heerde bedingt. In ihnen ist aber die Nekrose nebensächlich oder gar nicht nachzuweisen. Es sind auf der Oberfläche prominirende, oft Zwanzigpfennigstückgrosse Heerde, die sich durch eine blasse, leicht transparente, grauweisse Beschaffenheit auszeichnen und sich unter allmählicher Verschmälerung auch auf der Schnittfläche durch die Rinde und unter Umständen auch durch das Mark fortsetzen. Auf ihrer Aussenfläche bemerkt man kleinere und grössere Fleckchen, die für sich wieder etwas vorspringen können und auf dem Durchschnitt der Niere die Heerde als schmale Streifen radiär durchziehen. Hier handelt es sich um die Entstehung zahlreicher verhältnissmässig dicht zusammenliegender Entzündungsheerde und darum, dass die Territorien zelliger Infiltration zusammenfliessen. Sind solche Heerde nur in geringer Zahl vorhanden, so können sie, falls nicht die Erkrankung des übrigen Körpers den frühzeitigen Tod des Thieres herbeiführt, zur Ausheilung gelangen. Schon Krause hat auf solche Vorgänge aufmerksam gemacht. Er fand in der Niere eines Kaninchens, welches 48 Tage nach der Injection getödtet wurde, eine grosse Anzahl etwa stecknadelkopfgrosser blassgelber verwaschener Heerde, welche nicht über die Oberfläche prominirten. Mikroskopisch boten sie, wie auch in einem anderen Falle bei einem nach 25 Tagen verendeten Thiere, das Bild einer ziemlich frischen interstitiellen Nephritis. Ich habe in mehreren Fällen bei Kaninchen, die 40—60 Tage nach der Infection lebten oder getödtet wurden, solche in Heilung begriffenen Processe angetroffen. Es handelte sich um Heerde, die theils im Niveau der Oberfläche, theils deutlich tiefer lagen und von grau-transparenter Beschaffenheit waren. Unter dem Mikroskop boten sie ein Bild, welches dem bei der chronischen interstitiellen Nephritis des Menschen bekannten in vielen Punkten ähnlich war. Das inter-

tubuläre Bindegewebe ist verbreitert und bald stärker, bald schwächer mit kleinen runden Kernen infiltrirt, vielfach aber auch mit zahlreichen länglichen und eckigen Kernen versehen. In der Umgebung der Glomeruli und Harnkanälchen ist es häufig derbfaserig, kernarm und concentrisch angeordnet. Die Harnkanälchen fallen zum grösseren Theile durch die aussergewöhnliche Weite ihrer Lumina und vielfach auch durch eine Vergrösserung ihres Umfanges auf, der unter Umständen die Grösse eines Glomerulus erreichen und darüber hinausgehen kann. Das Epithel ist durchweg viel niedriger als normal, aber sonst sehr schön gestaltet. Es bildet eine regelmässige Auskleidung der Membrana propria. Die Zellen sind meist deutlich gegeneinander abgesetzt, ihre Kerne gleichmässig gross und gut färbbar. Im Lumen der erweiterten Kanäle findet sich nicht selten ein feinfädiges Gerinnsel oder auch ein hyaliner Cylinder. Neben den dilatirten finden sich nun auch zahlreiche kleine und enge Kanäle und an manchen Stellen, meist da, wo die interstitiellen Processe am stärksten sind, auch Harnkanälchen mit undeutlichem, nur noch in Gestalt eines Protoplasmahäufchens erhaltenen Epithel, in welchem aber die Kerne meist noch hervortreten. Die Glomeruli zeigen nur selten erheblichere Verkleinerung.

Die Erweiterung der Harnkanälchen ist zweifellos auf eine Secretstauung zurückzuführen, veranlasst durch eine Compression derselben in den tiefer in der Rinde gelegenen Abschnitten des Entzündungsheerdes. Auf senkrecht zur Nierenoberfläche gelegten Schnitten kann man die dilatirten Kanäle zuweilen durch die ganze Rinde verfolgen. Derartige Stauungserscheinungen findet man nun gelegentlich auch schon bei Thieren, die nur wenige Tage gelebt hatten. Es kommt eben vor, dass die in den unteren Rindentheilen oder auch im Mark gelegenen Heerde eine Gruppe von Harnkanälchen zusammenpressen, verengen, so dass nun bis zur Nierenoberfläche eine Stauung eintritt. Solche Parthien, in denen ausser einer Erweiterung der Kanälchen mit ihren Consecutiverscheinungen, nichts Abnormes zu sehen ist, fallen durch ihre helle durchscheinende Beschaffenheit leicht in's Auge.

Man kann nun zwar die eben beschriebenen Heerde nicht als geheilt, immerhin aber als in Heilung begriffen ansehen. Zur Bildung typischer Narben habe ich es nicht kommen sehen, weil

eben die Thiere mit makroskopisch erkennbaren Heerden gewöhnlich erliegen, bevor es zur Narbenbildung kommt.

Auf eine etwas andere Form interstitieller Processe gehe ich weiter unten noch ein.

b) Die diffuse Erkrankung der Nieren.

Bisher war ausschliesslich von den heerdweisen Entzündungsprocessen die Rede. Nun giebt es aber auch eine diffuse Erkrankung des Parenchyms, die nicht von der Gegenwart der Kokken direkt abhängt. Wenn ein Kaninchen mit sehr virulenten Culturen inficirt wurde und nach einigen Tagen verendet, so findet man ziemlich häufig in der Niere nur geringe Heerderkrankungen. Das ganze Organ aber ist ausserordentlich vergrössert und sehr blass. In gleicher Weise kann das Gewebe auch bei Anwesenheit zahlreicherer Heerde und ebenso gelegentlich auch nach Anwendung schwächerer Kokken verändert sein. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt eine trübe Schwellung des gesammten epithelialen Apparates, vor Allem des Epithels der gewundenen Harnkanälchen und auch der Glomeruli. In den in Alkohol oder durch Kochen gehärteten Organen sieht man in den Kapseln der Glomeruli und im Lumen der Harnkanälchen grössere oder geringere Mengen geronnenen Eiweisses als Ausdruck einer bald stärkeren, bald schwächeren Albuminurie. In den Gerinnseln finden sich oft zahlreiche Zellen resp. Kerne, die in ihren Merkmalen meist deutlich mit denen des epithelialen Ueberzugs der Glomeruli übereinstimmen, also als desquamirte Elemente anzusehen sind. Auffallend war es mir, dass ich es niemals zu einer ausgesprochenen fettigen Degeneration habe kommen sehen, wie wir sie beim Herzen in so ausgeprägter Weise kennen lernen werden. Es kann aber keinem Zweifel unterliegen, dass es sich bei diesen Veränderungen der Gesammtniere um die Folge einer Intoxication des Körpers durch die von den Kokken producirten Gifte handelt. Man kann sich ja nicht darüber wundern und man weiss es ja längst, dass gerade die Nieren diffuse Veränderungen bei Infectionskrankheiten am ausgeprägtesten zeigen können, da sie durch ihre Secretionsthätigkeit, durch welche die fraglichen Toxine zum Theil nach aussen geschafft werden,

am meisten mit ihnen in Berührung kommen und daher auch am meisten leiden werden. In ganz besonderer Weise wurde diese Allgemeinerkrankung der Niere durch eine in mehreren Fällen beobachtete ausgedehnte

c) Fibrinausscheidung in den Capillaren der Glomeruli

und daneben auch in den übrigen Gefässen der Nierenrinde gekennzeichnet. Diese an Präparaten, die nach Weigert's Methode gefärbt waren, ausserordentlich auffallende Erscheinung soll an der Hand von einigen Versuchen genauer beschrieben werden (Fig. 2, 3, 4, 5).

6. Versuch. Ein Kaninchen bekommt in eine Ohrvene 1 Spritze trüber Emulsion und verendet in der folgenden Nacht. An den gehärteten, nicht gefärbten Präparaten sieht man in den Schlingen der Glomeruli verfilzte, feine Fibrinfäden. In den nach Weigert tingirten Schnitten fallen alle Glomeruli durch ihre blaue Farbe in's Auge, einzelne erscheinen so intensiv gefärbt, dass man die Abtheilung der Capillaren kaum noch erkennt, andere und zwar die meisten lassen nach Vorfärbung der Schnitte mit Carmin noch kleinere oder grössere Abschnitte roth hervortreten, aber nur bei sehr wenigen beschränkt sich die blaue Farbe auf den kleineren Theil des Capillarknäuels. Die Tinction haftet nun an parallel gelagerten oder verfilzten Fäden (Fig. 2), die dicht gedrängt oder lockerer den Inhalt der Gefässlumina bilden. Zuweilen liegen sie so dicht, dass sie fast eine gemeinsame Masse darstellen. Gewöhnlich sind einzelne Gefässschlingen frei von Fibrin, seltener sind alle damit angefüllt. Die Fäden liegen im Grossen und Ganzen parallel der Wand und nicht selten kommt es vor, dass sie beiderseits resp. ringsum als ein blauer Saum angelagert erscheinen, so dass in der Mitte noch ein Kanal frei ist. Die Fibrinausscheidung erstreckt sich häufig auch noch in einer kurzen Strecke auf das vas afferens. Ausserdem sind hier und da vereinzelte intertubuläre Capillaren mit Fibrinfäden vollgepfropft.

Die Harnkanälchen enthalten, so weit überhaupt ein Lumen zu erkennen ist, überall hörnig oder feinfädig geronnenes Eiweiss. Es findet sich auch in den Kapseln der Glomeruli, hat aber weder hier noch dort eine blaue Färbung angenommen.

7. Versuch. Ein Kaninchen wird 24 Stunden nach der intravenösen Einverleibung von 6 Spritzen durch Kochen sterilisirter sehr trüber Emulsion todt gefunden. Auf der Oberfläche der Nieren treten zahlreiche rothe Pünktchen (Ecchymosen) hervor. Auch hier sind alle Glomeruli an der Fibrinausscheidung betheiligt, die indessen in ihnen eine etwas geringere Ausdehnung aufweist, als im vorigen Versuch, so dass an den Capillaren durchschnittlich etwas grössere rothe, durch Carmin gefärbte Abschnitte hervortreten. In diesen pflegen die Capillaren strotzend mit rothen Blutkörperchen vollgepfropft zu sein. Die intertubulären Capillaren enthalten hier nur selten Fibrin, desto reichlicher wird es dagegen in kleineren Arterien gefunden. Sie treten auf Querschnitten meist als blaue Ringe, seltener als blaue runde Flecke hervor. In letzterem Falle ist ihre Oeffnung durch einen dichten Fibrinfilz ganz verschlossen, im ersteren liegen die blauen Fäden nur als eine mehr oder weniger dicke Lage dem Endothel auf (Fig. 3), während der mittlere Gefässabschnitt durch Blut oder, seltener, vorwiegend durch Leukocyten gefüllt ist. Besonders bemerkenswerth ist es, dass in anderen Arterien das Lumen nur Blut enthält und dass die blaue Färbung ihren Sitz in der Arterienwand (Fig. 4) und zwar in der Muskularis hat, in welcher dann circulär verlaufende und anastomosirende Fäden sichtbar sind. Ein kleiner Theil der Arterien und die grössten Gefässe zeigen keinerlei Fibrinabscheidung.

Die Lumina der Harnkanälchen und die Kapseln der Glomeruli enthalten auch hier ungefärbtes Eiweiss.

8. Versuch. Ein grosses Kaninchen bekommt eine Spritze deutlich trüber Emulsion und am Nachmittag 2 Spritzen 2 % Lösung von kohlensaurem Natron intravenös und 8 Spritzen subcutan. Es wird 2 Tage später todt gefunden. Die Nieren waren sehr gross und blass. Alle Glomeruli sind bald stärker, bald schwächer blau gefärbt. Die Tinction haftet aber hier nicht an deutlich fädigen, sondern an mehr homogenen Massen, die als blaue gleichmässig oder ungleich breite Bänder, vielfach anastomosirend im Lumen der Capillaren liegen. Sie stehen an Breite den fädigen Ausfüllungsmassen der vorigen Versuche etwas nach. Die Arterien sind ganz frei von blauen Gerinnseln, die übrigen Capillaren enthalten nur geringe Mengen.

9. Versuch. Ein Kaninchen verendet 1 Tag nach der Injection von 8 Spritzen durch Kochen sterilisirter Cultur. Hier war die Fibrinausscheidung deutlich schwächer als in den drei anderen Experimenten. Ganz frei davon war zwar nicht ein einziger Glomerulus, aber meist waren nur wenige, selten zahlreiche und kaum jemals alle Schlingen mit blauen, auch hier homogenen Gerinnseln gefüllt. Häufig fanden sich nur runde oder längliche blaue Körperchen in geringer Zahl in den Capillaren. Die Arterien waren ganz frei von Gerinnungsprocessen, ein Austritt von Eiweiss aus den Glomerulis nur angedeutet. Diese vier Versuche lehren, dass die Fibrinausscheidung sich nur in acut verlaufenen Fällen findet und es ist beachtenswerth, dass sie sich zwei Mal nach Injection sterilisirter Culturen eingestellt hatte. Dieser Umstand und der fernere, dass ich in den Fällen virulenter Infection in den thrombosirten Gefässen vergeblich nach Kokken gesucht habe, zeigt, dass es sich bei der Fibrinausscheidung um die Wirkung einer Vergiftung des Körpers mit den Produkten des Staphylokokkus handeln muss. Die Erscheinung ferner, dass die Glomeruli in erster Linie betroffen sind, lehrt, dass hier der stärkste Angriffspunkt für jene Produkte liegt, denn es können, wie das histologische Verhalten beweist, die Fibrinmassen nicht embolisch aus der Circulation in die Glomeruli verschleppt, sondern sie müssen local entstanden sein. Daraus ergiebt sich ferner, dass auch die gelösten giftigen Substanzen zuerst die Glomeruli afficiren, die denn auch durch Schwellung des Epithels und Durchlässigkeit für Eiweiss auf den Eingriff antworten. Vermuthlich treten jene Produkte ferner auch durch die Capillarwand nach aussen, wenn auch andererseits das Epithel der Harnkanälchen, wie wir weiter sehen werden, an der Sekretion betheiligt gedacht werden muss.

Fand sich die Fibrinausscheidung in den bisher betrachteten Fällen in gleichmässiger Weise auf die ganze Niere ausgedehnt, so müssen nun einige Fälle erörtert werden, in denen sie nur in der Umgebung der Heerderkrankungen und in ihren peripheren Theilen vorkommt. Da hier von einer direkten Einwirkung der central gelegenen Kokken nicht die Rede sein kann, so liefern diese Beobachtungen eine neue Stütze für die Anschauung, dass die giftigen Substanzen der Staphylokokken die Erscheinung bedingen.

10. Versuch. Bei einem 4 Tage nach der Infection verendeten Kaninchen fanden sich stecknadelkopfgrosse und grössere Heerde mit centraler Nekrose. Im Bereich der zelligen Infiltration und in der Umgebung derselben sieht man viele blaue Stellen, die sich als homogene Gerinnsel in Glomerulis, Arterien und Capillaren herausstellen. Auch in weiterer Entfernung von den Heerden kann man hier und da noch blaue Flecke, die Capillaren entsprechen, antreffen. Die Glomeruluskapseln und die Lumina der Harnkanälchen enthalten nicht gefärbtes feinfädiges Eiweiss.

11. Versuch. Ein in gleicher Weise wie das vorhergehende injicirte Thier verendete nach 3 Tagen. Hier finden sich die Ausfüllungen der Gefässe mit homogenen blauen Massen in der Umgebung der Heerde oft ausserordentlich ausgedehnt. Die Interstitien von 50—100 Harnkanälchenquerschnitten können auf diese Weise ein ganz zusammenhängendes blaues Netzwerk bilden. Die Capillaren sind zwar nicht so glatt begrenzt wie bei einer Injection mit blauer Leimmasse, immerhin aber erinnert das Bild sehr lebhaft an eine solche. Daneben finden sich dann auch wieder einzelne blau erfüllte Capillaren und in Harnkanälen Eiweissgerinnsel, die auch hier durchgängig keine Farbe angenommen haben. Jedoch findet sich hier und da in den Kapselräumen ein meist schmaler Ring blau gefärbten Eiweisses. Die Glomeruli und die übrigen Gefässe, so weit sie nicht mit geronnenen Massen versehen sind, zeigen meist eine strotzende Füllung mit unverändertem Blut.

12. Versuch. Das mit 1 Spritze trüber Emulsion inficirte Thier lebte nur etwas länger als 24 Stunden. Hier bestand in dem einen Punkte eine Uebereinstimmung mit dem vorigen Versuch, als das Eiweiss in den Kapseln einzelner Glomeruli blau gefärbt war. Die intravasculäre Fibrinausscheidung war im Uebrigen geringer.

13. Versuch. Ein Kaninchen lebte nach der Infection 40 Stunden. Die Capillaren in der Umgebung der Heerde sind in grosser Ausdehnung mit blauen Massen ausgefüllt.

14. Versuch. Der Tod des mit schwach getrübter Emulsion inficirten Thieres erfolgte nach 48 Stunden. Die Fibrinaus-

scheidung betraf hier fast ausschliesslich die Arterien in den peripheren Abschnitten und in der weiteren Umgebung der Entzündungsheerde. Man sieht blaue Ringe und blaue verzweigte Kanäle, seltener blaue Flecke und Bänder. Die blauen Massen liegen nur in geringer Ausdehnung im Lumen der Gefässe, vielmehr meist in der Wand derselben. Besonders deutlich kann man das natürlich auf Querschnitten wahrnehmen, in denen die Muskularis mit etwas unregelmässig angeordneten ringförmigen, anastomosirenden und vielfach unterbrochenen blauen Streifen versehen ist. Auf Längsschnitten sieht man andererseits sehr gut, wie die blaue Substanz parallel mit der Ringmuskulatur angeordnet ist (Fig. 5), hier in Gestalt schmaler Bänder auftritt, dort als ein Netzwerk mit quergestellten, schmalen, unregelmässigen und communicirenden Lücken. Diese Anordnung mag die Gelegenheit bieten zu einer Erinnerung an die Aehnlichkeit eines grossen Theiles der beschriebenen Bilder mit den Verhältnissen der amyloiden Degeneration. Die Uebereinstimmung ist in der topographischen Anordnung sowohl, wie in manchen feineren Einzelheiten vorhanden. Freilich handelt es sich bei der Amyloidentartung nicht um eine Abscheidung in das Lumen der Gefässe, sondern um Veränderungen, die auf der Aussenfläche der Capillaren und in der Arterienwand ihren Sitz haben, aber die häufige Anlagerung des Fibrins an die Innenfläche der Glomeruluscapillaren, durch welche scheinbar eine homogene Verdickung der Capillarwand herbeigeführt wird, berechtigt trotzdem zu dem Vergleich und zwar um so mehr, als wir ja auch eine Infiltration der Arterienwandungen beobachteten und insbesondere auf Längsschnitten derselben Bilder bekamen, die an die amyloide Degeneration erinnerten. Die Wand solcher Gefässe sieht im ungefärbten Zustande hyalin aus. Es mag hier der passende Ort sein, schon vorweg zu erwähnen, dass auch an den Gefässen des Herzens, soweit sie im Bereich der Heerde liegen, solche hyalinen Wandverdickungen in schönster Form vorkommen. Die Aehnlichkeit dieser mit Weigert's Methode sich gleichfalls blau färbenden Arterien, mit amyloid entarteten Gefässen ist meist ausserordentlich gross. Bei Behandlung mit Jod trat aber, wie nicht anders zu erwarten, stets nur eine leichte Gelbfärbung ein. Der Vergleich unserer Bilder mit denen der Amyloidentartung mag um so eher erlaubt sein, als man ja

das Amyloid gewöhnlich als eine aus dem Kreislauf abgeschiedene Eiweisssubstanz betrachtet.

15. Versuch. Die Gerinnungsmassen fanden sich dieses Mal in einer bisher nicht beschriebenen eigenthümlichen Anordnung. Es handelte sich um ein 4 Tage nach der Infection mit geringen Mengen einer schwach getrübten Emulsion verendetes Kaninchen. Die blau gefärbten Massen lagen nur intravasculär und zwar niemals in Glomerulis, sondern vorwiegend in grösseren Arterien, seltener auch in Capillaren. Im letzteren Falle füllten sie das Gefässlumen als homogene Substanz auf kürzere oder längere Strecken vollständig aus, im ersteren Falle blieb neben den central gelegenen, oder doch nur theilweise an die Wand anstossenden Gerinnseln und der Wandung noch ein schmalerer oder breiterer Saum übrig, der durch unverändertes Blut eingenommen wurde. Die blauen Massen waren theils ganz homogen, theils aber und zwar vorwiegend aus kleinen homogenen Schollen und Balken zusammengesetzt, die unter einander vielfach zusammenflossen und dadurch den grösseren Complex bildeten. Die Arterien waren zum grössten Theil, die Capillaren nur vereinzelt in dieser Weise verändert. Die Lagerung der Gerinnungsmassen in der Mitte des Blutgefässes ist wohl nur unter der Annahme verständlich, dass die Ausscheidung erst kurze Zeit von dem Tode des Thieres erfolgte, während sie in den anderen Fällen wohl schon etwas länger bestanden haben wird. Wenigstens wird man das für die in der Wand der Arterien liegenden Ausscheidungen annehmen können.

Es mag noch hervorgehoben werden, dass die hier aufgeführten Fälle deshalb einzeln erwähnt wurden, weil sie ganz besonders instructive Bilder boten, dass ich aber ähnliche Beobachtungen auch in vielen anderen Versuchen verzeichnen konnte. Es handelte sich also um häufig vorkommende Veränderungen, die wohl in keinem Falle frischer Heerderkrankungen ganz fehlten, mit dem Alter derselben aber seltener und in den ausheilenden Processen nicht mehr angetroffen wurden.

Wenn wir nun schliesslich die Bedeutung aller der Ausscheidungen für die Gesammterkrankung in's Auge fassen, so ist es zunächst klar, dass die Processe in der Umgebung der Entzündungsheerde und in ihren äusseren Abschnitten kaum eine

besonders deletäre Wirkung beanspruchen können, da sie gegenüber den Heerden selbst zu geringe Bedeutung haben. Anders aber ist es mit den diffus durch die Niere ausgebreiteten Thrombosen. Der Verschluss aller Glomeruli und vieler anderer Gefässe kann natürlich nicht ohne Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung sein.

Alle die bisher besprochenen Veränderungen der Nieren müssen nun natürlich von grösster Wichtigkeit sein für ihre Secretionsthätigkeit. Es schien mir aber, insbesondere mit Rücksicht auf die weiter unten zu erörternde Bedeutung der Ausscheidungsvorgänge, Veranlassung gegeben, die Functionsfähigkeit der Nieren nach Infection mit Staphylokokken genauer zu prüfen. Zu solchen Versuchen eignet sich die experimentell herbeigeführte Ausscheidung von Farbstoffen sehr gut. Ich brachte diese Methode in vielen Fällen zur Anwendung und berichte nunmehr über ihre Resultate.

d) Die Ausscheidung von Carmin durch die Nieren nach Infection mit Staphylokokkus aureus.

Zu den Secretionsversuchen wurde in allen Fällen das Carmin gewählt, weil es sich durch Härtung der Nieren in Alkohol besser fixirt und geringere Neigung zur Diffussion hat, als das indigschwefelsaure Natron. Die Ausscheidungsvorgänge sind ja für beide Substanzen unter normalen Bedingungen die gleichen. Denn durch die Untersuchungen von Schmidt, der auf meine Anregung die Frage einer erneuten Prüfung unterzog und die Resultate in seiner Dissertation[1]) und, weiter ergänzt, in einer späteren Abhandlung[2]) niederlegte, ist festgestellt worden, dass das Carmin nicht, wie man bisher annahm, durch die Glomeruli, sondern durch die gewundenen Harnkanälchen ausgeschieden wird. Schmidt konnte dabei sehr interessante Beziehungen der Carminsecretion zum Stäbchensaum des Epithels nachweisen. Es fand sich nämlich der Farbstoff ausser im Lumen der Harnkanälchen auch auf der Protoplasmaseite des Saumes in regelmässigen

1) Beiträge zur Physiologie der Nierensecretion. Inaugur.-Diss., Bonn 1889.

2) Zur Physiologie der Niere. Pflüger's Archiv, Bd. 48.

Körnchenreihen (s. u. Vers. 18), eine Erscheinung, die natürlich in Zusammenhang mit der Farbstoffausscheidung gebracht werden musste, in ihrer Bedeutung aber allerdings noch unklar blieb. Auf die Einzelheiten der Beobachtungen Schmidt's genauer einzugehen, ist hier nicht der Ort.

Für die Carminausscheidung unter normalen und pathologischen Bedingungen ist nun ferner noch von Bedeutung, dass sie durchaus nicht an allen Stellen der Rinde gleich früh und gleich intensiv vor sich geht. Die der Marksubstanz nahe gelegenen Abschnitte zeigen fast immer die ersten Secretionsprocesse und sind auch später, wenn die ganze Rinde zu secerniren begonnen hat, stets am reichlichsten mit ausgeschiedenem Carmin versehen.

Das Carmin wurde zu meinen Versuchen ausschliesslich in Form einer concentrirten Lösung in kohlensaurem Lithion angewandt. In allen Experimenten wurden die Thiere 10 Minuten nach Beendigung der Injection von 2—3 Pravaz'schen Spritzen (je nach der Grösse der Thiere) dieser Lösung getödtet und rasch geöffnet. Die Nieren wurden frisch untersucht und nach Zerlegung in zwei Hälften in Alkohol gehärtet.

Es ergab sich nun im Allgemeinen, dass nicht jede Infection nothwendig eine Schädigung der secretorischen Thätigkeit der Nieren im Ganzen zur Folge hat. Soweit Heerderkrankungen vorhanden sind, bedingen sie freilich stets eine Abnormität der Secretion, in dem übrigen Parenchym aber kann die Ausscheidung normale Verhältnisse zeigen. Intensivere Erkrankungen führen aber stets auch zu einer allgemeinen Herabsetzung der Carminsecretion und zu anderweitigen Abweichungen.

Beginnen wir mit den Fällen, in denen die Infection die Ausscheidung nicht vermindert hat, so gehört dahin zunächst der

16. Versuch, in welchem 2 Spritzen trüber Emulsion injicirt wurden. Die Carmineinspritzung geschah eine Viertelstunde später. Hier war noch keinerlei Abweichung vom normalen Verhalten zu erkennen, abgesehen davon, dass die Secretion deutlich stärker war, als in den Nieren eines normalen Controllthieres. Ebenso war in dem

17. Versuch, in welchem die Carmininjection 24 Stunden nach der Infection mit einer dünnen Emulsion bei dem noch

völlig munteren Thiere vorgenommen wurde, die Secretion durchweg normal vor sich gegangen.

18. Versuch. Das Kaninchen bekam 2 Spritzen sehr trüber Emulsion in die Peritonealhöhle und 3 Tage später die Carmininjection. Die gewundenen Kanäle enthielten durchweg sehr viel Carmin und zeigten die Beziehung der Farbstoffkörner zum Stäbchensaum so aussergewöhnlich deutlich, dass ich mit wenigen Worten dabei verweilen muss. Die Carminkörnchen bildeten in den der Länge nach durchschnittenen gewundenen Kanälchen oft auf weite Strecken regelmässige Reihen auf beiden Seiten des Stäbchensaumes, der selbst leicht röthlich gefärbt erschien (Fig. 6). Von besonderem Interesse war es aber, dass, wie Schmidt nur in ganz geringem Umfange wahrnehmen konnte, sich auch im Protoplasma der Zellen in einer an den Stäbchensaum angrenzenden Zone zahlreiche rothe Körnchen eingelagert fanden, wie am besten aus der Abbildung hervorgehen dürfte. Sie sahen ganz aus, wie Carminkörnchen. Ob es sich aber wirklich um solche oder nur um roth imbibirte Zellgranula handelte, konnte ich nicht sicher feststellen. Jedenfalls aber steht die Erscheinung in Beziehung zur Secretion. Sie ist so durchaus typisch, dass sie auch dann trotz der voraufgegangenen (intraperitonealen) Infection für normal, wenn auch stärker als gewöhnlich entwickelt, gehalten werden müsste, wenn die Niere im Uebrigen sich nicht so völlig intact erwiese, wie es thatsächlich der Fall war.

19. Versuch. Nach intravenöser Einverleibung von vier Spritzen dichter durch Kochen sterilisirter Emulsion erfolgt 4 Stunden später die Einspritzung der Carminlösung. Auch hier ist die Secretion beträchtlich stärker als bei dem normalen Thier, und es sind wiederum die Verhältnisse des Stäbchensaumes aussergewöhnlich klar.

20. Versuch. Ein Kaninchen erhielt in eine Ohrvene mehrere Cubikcentimeter verflüssigter, durch Kochen sterilisirter Gelatinecultur. Die nach 24 Stunden herbeigeführte Carminausscheidung war sehr lebhaft und typisch.

Bemerkenswerth ist in diesen fünf Fällen, dass die Farb-

stoffausscheidung durchgängig reichlicher ist, als unter normalen Verhältnissen. Man konnte daran denken, dass die secretorische Thätigkeit der Nieren durch den Einfluss der Infection, vielleicht durch die Ausscheidung von giftigen Produkten des Staphylokokkus, deren Menge aber freilich nur gering gewesen sein dürfte, erhöht sei. Denn selbstverständlich kann die Einwirkung dieser Substanzen entweder noch nicht, wie in Versuch 16, oder wie es sich durch die Art der Infection in den anderen vier Versuchen erklären dürfte, überhaupt nicht so beträchtlich gewesen sein, um eine Schädigung der Epithelien herbeizuführen. Anders ist es in den nun zu besprechenden Fällen. Es seien zunächst diejenigen angeführt, in denen in direkter Abhängigkeit von Heerderkrankungen Aenderungen der Secretion nachzuweisen waren.

21. Versuch. Zwischen der Infection mit dünner Emulsion und der Carmineinspritzung liegen drei Tage. Die eine Niere enthält einen bohnengrossen prominenten Heerd mit zahlreichen kleinen Abscesschen. In ihm sieht man nur Andeutungen einer fleckweise ganz leichten Rothfärbung. Während nun in dem grösseren Theil der Niere die Carminsecretion gut vor sich gegangen ist, sind die Kanäle in der Umgebung des Heerdes in einer breiten Zone vollkommen ohne alle Secretion.

22. Versuch. Die Carmininjection erfolgt fünf Tage nach der Infection des Thieres mit trüber Emulsion. Es finden sich mehrere keilförmige Heerde, die selbst frei von Carmin sind, in deren Umgebung aber die gewundenen Kanäle eine diffuse gleichmässige Röthung zeigen, ohne dass die Kerne und der Stäbchensaum sich besonders abhöben. Im Lumen dieser Kanäle befindet sich kein Carmin.

23. Versuch. Ein mit trüber Emulsion injicirtes Thier bekommt fünf Tage später Carminlösung. Die Nieren enthalten mehrere Abscesse und auf der Oberfläche einzelne unregelmässige scharf abgegrenzte, intensiv rothe Fleckchen. Die Abscesse sind ganz frei von Farbstoff, in ihrer Umgebung enthalten die Harnkanälchen und Glomeruluskapseln geronnenes Eiweiss. Das Protoplasma der ersteren ist diffus deutlich roth tingirt, jedoch treten

die Kerne durch eine etwas intensivere Färbung hervor. In den Kanälen ist kein Carmin, der Stäbchensaum ist nicht deutlich. Die rothen Fleckchen entsprechen kleineren und grösseren Heerdchen, die in den oberen Rindenabschnitten keine Zeichen entzündlicher Vorgänge bieten, aber abhängig sind von tiefer in der Nähe des Markes gelegenen, eitrig infiltrirten Stellen. In ihnen sind die Glomeruli und geraden Kanälchen farblos, die gewundenen aber zum Theil diffus roth tingirt mit leichter Hervorhebung der Kerne. Einzelne der rothen Fleckchen sind Theile grösserer Heerde eitriger Infiltration, die im Uebrigen vollkommen farblos sind. Die Glomeruli und Harnkanälchen enthalten aber hier sehr viel geronnenes Eiweiss, erstere zum Theil ganz ausserordentlich breite Säume, während die gefärbten Parthien die gleiche Erscheinung weniger deutlich ausgesprochen zeigen.

24. Versuch. Ein Kaninchen wird mit einer Spritze sehr trüber Emulsion injicirt und erhält das Carmin nach 24 Stunden. Es finden sich in den Nieren viele rothe Flecke auf der Oberfläche. Hier sind wieder, wie vorher, die gewundenen Kanäle diffus gefärbt, viele aber auch so verändert, dass die Kerne durch eine intensiv rothe Färbung hervortreten, das Protoplasma aber farblos ist. Die Schnitte zeigen aber nekrotische Veränderungen gruppenweise liegender Harnkanälchenabschnitte, von denen noch gesondert die Rede sein soll.

Diese vier Fälle zeichnen sich also dadurch aus, dass in der Umgebung resp. oberhalb von selbst völlig carminfreien Heerden, offenbar unter der Einwirkung der von den Kokken ausgehenden Einflüsse, eine sehr erhebliche Aenderung der Carminsecretion eingetreten ist, die ihren einfachsten Ausdruck in einem Mangel an jeglicher Ausscheidung findet, einen höheren Grad von Schädigung aber dadurch bekundet, dass die Epithelien sich diffus mit Carmin gefärbt haben, ohne aber in das Lumen Carmin auszuscheiden und dass in anderen Fällen die Kerne sich bei farblosem Protoplasma intensiv roth gefärbt haben. Ob diese Veränderungen nun, da sie die Glomeruli und geraden Kanäle nicht, sondern nur gewundene Abschnitte betheiligen, auf eine stärkere Schädigung der letzteren oder darauf zu beziehen sind, dass die Färbung als eine unvollkommene, der Localisation nach normale Secretion,

zu betrachten ist, bleibt dahingestellt. Mit Bezug auf die Kernfärbung erinnere ich daran, dass ich dieselbe Erscheinung schon früher beobachtet habe[1]). Als ich nach anderthalbstündiger Abklemmung der Nierenarterie eine Carmininjection vornahm, sah ich damals gleichfalls eine intensive rothe Kernfärbung in vielen Harnkanälchenabschnitten auftreten, unter Verhältnissen also, unter denen auch eine beträchtliche Störung der normalen Beschaffenheit der Harnkanälchenepithelien vorhanden war.

Den bisher betrachteten Fällen reihen sich nun diejenigen an, in denen eine Betheiligung der ganzen Niere beobachtet wurde, der gegenüber die auch hier vorkommenden Heerderkrankungen an Bedeutung zurücktreten. Zuerst seien einige Fälle mitgetheilt, welche sich durch eine verminderte oder fehlende Secretion kennzeichnen.

25. Versuch. Die Carminsecretion erfolgte 24 Stunden nach Infection mit einer trüben Spritze virulenter Cultur. In den Schnitten der Nieren liess sich nur mit Mühe hier und da eine Spur von Carminsecretion nachweisen. Vereinzelte gewundene Kanäle und zwar fast allein solche, die in den unteren Theilen der Rinde lagen, enthielten geringe Menge körnigen Farbstoffs. Auch die Marksubstanz wies nur Spuren von Carmin auf.

26. Versuch. Ein Kaninchen bekam 3 Spritzen trüber Emulsion intravenös und am folgenden Tage die Carmininjection. Die Verhältnisse von Rinde und Mark waren wie im vorigen Versuch.

27. Versuch. Die Infection wurde vorgenommen mit 2 Spritzen trüber Aufschwemmung, die Carmininjection 5 Tage später. Auch hier war nur eine minimale Secretion nachzuweisen.

28. Versuch. Ein Kaninchen bekam ein Mal eine intraperitoneale Injection einer sterilisirten Cultur, darauf an mehreren Tagen subcutane Einspritzungen derselben Flüssigkeit und schliesslich einen Cubikcentimeter trüber Emulsion intravenös. Nach

---

1) Nephritis und Albuminurie. Monographie, Bonn. Max Cohen & Sohn, 1881.

3 Tagen fand die Carmininjection statt. Die Ausscheidung des Farbstoffes war auch hier eine äusserst geringe, viele Glomeruli und Kanäle enthielten Eiweiss.

Diese vier Beobachtungen würden sich also dem Versuch 21 insofern anreihen, als die dort durch einen Heerd, hier durch die Allgemeinerkrankung bedingte Schädigung des Nierengewebes sich in einem Fehlen der Secretion ausspricht.

Ein weiterer Fall nimmt eine besondere Stellung für sich ein:

29. Versuch. Ein Kaninchen wurde mit einer Spritze trüber Emulsion inficirt. Die Carmineinspritzung nahm ich am folgenden Tage vor. Die Kapseln der Glomeruli und die Harnkanälchen enthielten viel geronnenes Eiweiss, welches hier und da, auch in den Glomeruluskapseln, eine leichte Rothfärbung zeigte. Auf die gleiche Erscheinung habe ich an der soeben citirten Stelle ebenfalls bereits hingewiesen. Ich folgerte damals daraus, dass unter pathologischen Bedingungen, wie sie durch eine längere Abklemmung der Nierenarterie gegeben wären, Carmin auch durch die Glomeruli transsudire.

Drei fernere Fälle geben nun einige neue, noch mehrfach zu erwähnende Veränderungen.

30. Versuch. Ein Kaninchen wurde mit einer Spritze milchig trüber Emulsion inficirt. 3 Stunden später erfolgte die Carmineinspritzung. Schon nach dieser kurzen Infectionsdauer fand sich ein keilförmiger Heerd, der ohne alle Rothfärbung war. Das übrige Nierengewebe verhielt sich nun ungleich. Während in dem einen Organ die Carminsecretion fast durchweg normal war, fanden sich in dem anderen, welches jenen Keil aufwies, nur Spuren einer Ausscheidung in den tiefer gelegenen Kanälen. Als auffallendste Erscheinung sah man hier nun aber eine in ziemlich gleichmässigen Abständen vertheilte Veränderung von Harnkanälchen, die in der deutlichen Rothfärbung der Kerne, oder seltener in einer gleichzeitigen diffusen Färbung des Protoplasma ihren Ausdruck fand. Es waren in dieser Weise vor Allem die in der Verlängerung der Bündel der geraden Harnkanäle dicht unter der Nierenoberfläche gelegenen Kanäle, zu denen die Enden von 1—2 geraden Kanälen und die nach oben und seitlich sich anschliessenden gewundenen Abschnitte in ver-

schiedener Ausdehnung gehörten. Auch in der übrigen Rinde waren einzelne gewundene und gerade Kanäle in gleicher Weise verändert. Sie enthielten im Lumen kein Carmin. Die nach den Präparaten des Versuches 32 gezeichnete Fig. 7 darf, was die Localisation der Erscheinung angeht, auch hier, wie auch in dem folgenden Experimente, schon herangezogen werden, wenn sie auch dort noch etwas ausgedehnter als hier ist.

31. Versuch. Nachdem ein Kaninchen mit einer Spritze sehr trüber virulenter Cultur inficirt worden war, die seit einer halben Stunde in einer 2% Lösung von kohlensaurem Natron aufgeschwemmt war, wurde die Carmineinspritzung 24 Stunden später bei dem matten Thiere vorgenommen. Hier waren dieselben Kanalabschnitte wie im vorigen Versuch roth gefärbt, aber gleichfalls ohne Carmin im Lumen. Auf Flächenschnitten liess sich das Vorhandensein der Veränderung in regelmässigen Abständen ganz besonders schön nachweisen. Es lagen etwa 6—8 theils quer, theils schräg und gewunden durchschnittene Kanäle in Gruppen zusammen. Auch in der übrigen Rinde fanden sich viele solche gefärbte, gewundene Kanäle. Das Lumen derselben ist sehr weit, das Epithel hat kaum ein Drittel seiner normalen Höhe, ist nach innen aufgefasert und bildet eine gemeinsame Lage eines trüben Protoplasmas, in welchem die Kerne nur noch eben zu sehen oder durch Carmin leicht gefärbt sind. Ganz ähnlich lagen die Verhältnisse im

32. Versuch, in welchem eine Spritze trüber Emulsion zur Infection gedient hatte und die Carmineinspritzung 2 Tage später erfolgte. In regelmässiger Vertheilung waren die nahe der Oberfläche der Niere gelegenen Gruppen von Kanalabschnitten durch eine diffuse rothe Färbung ausgezeichnet bei gleicher degenerativer Veränderung des Epithels. Auch in der übrigen Rinde waren viele gewundene Kanäle in gleicher Weise verändert (Fig. 7). Die Kapseln der Glomeruli und die Harnkanälchen enthielten geronnenes Eiweiss, auch innerhalb der roth gefärbten Abschnitte, in denen es hier und da gleichfalls eine leichte rothe Färbung angenommen hatte.

In den drei letzten Beobachtungen handelt es sich offenbar um eine Allgemeinerkrankung der Nieren. Wie ist es nun zu erklären, dass bestimmte Kanalabschnitte der Nierenrinde in be-

sonderer degenerativer Weise verändert sind? Man wird kaum fehlgehen, wenn man annimmt, dass sie bei der Ausscheidung der durch die Gegenwart der Staphylokokken im Körper gebildeten giftigen Produkte besonders betheiligt und deshalb einer Erkrankung in erster Linie ausgesetzt sind. Es wäre damit wieder ein Beispiel für die zweifellos vorhandene Arbeitstheilung der gewundenen Harnkanälchen gegeben, deren einzelne Abschnitte sich der Ausscheidung irgend einer Substanz gegenüber durchaus verschieden verhalten können. Auch die normale Carminsecretion geht durchaus nicht überall vor sich und in Analogie mit meinen Versuchen darf hervorgehoben werden, dass auch die fettige Degeneration in menschlichen Nieren durchaus nicht immer gleichmässig eintritt, sondern meist, wahrscheinlich aus ähnlichen Gründen, einzelne Abschnitte der gewundenen Kanäle allein oder vorwiegend befällt. Ebenso hat O. Israel (l. c.) hervorgehoben, dass die anämische Nekrose nicht alle Kanäle gleichmässig betheiligt, sondern dass zwischen den erkrankten noch gesunde vorhanden sein können. In den obigen Versuchen scheint es sich nach der Lage der veränderten Parthien um die tubuli contorti zweiter Ordnung zu handeln.

Es ist nun von Bedeutung, aber natürlich nicht anders zu erwarten, dass ich die geschilderte Veränderung in gleicher Anordnung nicht nur in den Secretionsversuchen, sondern auch in vielen anderen Fällen, in denen eine heftigere Infection mehrere Tage gedauert hatte, angetroffen habe. Die nekrotischen Processe, die in der Hauptsache mit den oben für die Infarkte geschilderten übereinstimmen, waren hier oft noch weit deutlicher. Das Epithel hatte sich vielfach abgelöst, entweder continuirlich und dann meist unregelmässig zusammengefallen, oder in Gestalt einzelner trüber Schollen. Die Kerne liessen sich nicht mehr darstellen, das Protoplasma nahm bei Pikrocarminfärbung einen gelben Ton an. Es ist nicht erforderlich, einzelne Versuche als Beispiele genauer anzuführen.

Damit ist nun aber das Interesse an diesen fleckweisen degenerativen Processen noch nicht erschöpft. Sie spielen nämlich einmal noch eine Rolle bei Ablagerung von Kalksalzen und können ferner unter günstigen Bedingungen bis zu einem gewissen Grade ausheilen. Betrachten wir zunächst die

c) Verkalkung.

Kalkablagerungen in der Nierenrinde habe ich in einer Reihe von Fällen gesehen. Ich führe die folgenden vier als Beispiele an.

33. Versuch. Ein Kaninchen erhielt im Verlaufe von 14 Tagen 5 Mal je 2 Spritzen trüber virulenter Emulsion in die Trachea und wurde dann getödtet. Die Nieren waren mit feinsten weissen eben wahrnehmbaren Pünktchen bestäubt.

34. Versuch. Die Infection wurde mit einer dünnen Emulsion vorgenommen, das Thier wurde munter nach 3 Tagen getödtet. Die Bestäubung der Nieren mit weissen Pünktchen war nicht ganz so ausgedehnt und deutlich wie im vorigen Versuch.

35. Versuch. Ein Kaninchen erhielt intravenös 6 Spritzen durch Kochen sterilisirter Cultur und 15 Tage später, vollkommen munter, einen Cubikcentimeter dünner Emulsion lebender Kokken, dann nach weiteren 6 Tagen noch einmal dieselbe Injection. Es verendet darauf am 3. Tage. Die weissen Pünktchen sind zahlreich und leicht zu sehen.

36. Versuch. Ein grosses Kaninchen wurde mit dünner Emulsion inficirt, dann mit kohlensaurem Natron (s. u.) behandelt und nach 40 Tagen im besten Wohlsein getödtet. Ausser der Sprenkelung der Nierenoberfläche mit weissen Pünktchen bot das Thier keine Organveränderung.

Unter dem Mikroskop waren die Veränderungen in allen Fällen in der Hauptsache dieselben, sie unterschieden sich nur etwas nach Grösse und Zahl der einzelnen Heerdchen. Die Beschreibung des ersten Falles kann daher zugleich für die übrigen gelten.

Die weissen Pünktchen setzten sich zusammen (Fig. 8a) aus dicht gedrängten glänzenden, rundlichen, länglichen, auch wohl gewundenen Schollen, die theils homogen, theils leicht körnig erschienen und eine glatte oder etwas höckrige Begrenzung hatten. Diese Gruppen von Schollen waren unter der Oberfläche der Niere, also da, wo man sie mit blossem Auge wahrnahm, am grössten, in der übrigen Rinde kleiner. Dort bildeten sie entweder rundliche Haufen oder besonders oft unregelmässig dreieckige Figuren, deren eine Seite mit der Nierenoberfläche

abschnitt. Die Heerdchen stiessen ringsum an völlig unverändertes Nierengewebe.

Wurden nun die Kalksalze aufgelöst, so kamen an Stelle der Schollen Harnkanälchen zum Vorschein, die aber ganz in der oben beschriebenen Weise nekrotisch waren (Fig. 8 b). Ihr Epithel war trübe, niedrig, das Lumen entsprechend erweitert. Kerne konnten im Epithel nicht mehr gefärbt werden, während sie in den Interstitien noch hervortraten. Das Lumen dieser Kanäle enthielt feinkörniges Material und hier und da undeutliche Reste abgelöster Zellen. Vielfach erschien es auch leer. Wenn wir nun fragen, in welcher Weise diese nekrotischen Harnkanälchen verkalkt gewesen waren, so ist die Antwort die, dass sowohl das Epithel wie der Inhalt des Lumens mit Kalksalzen imprägnirt war. Konnte man darauf schon aus der Grösse der glänzenden Schollen und ihrer dichten Lagerung schliessen, so liessen in besonderer Weise hergestellte Präparate das noch besser erkennen. Wurden die Schnitte nämlich mit Hämatoxylin überfärbt und darauf mit salzsaurem Alkohol ganz kurz behandelt, so begann eben die Auflösung der Kalksalze. Traf man den Zeitpunkt, in welchem diese Einwirkung der Säure unterbrochen wurde, richtig, so erhielt man häufig Bilder wie in Fig. 9. Ein glänzender Ring, offenbar das verkalkte Epithel, umgiebt eine glänzende Scholle, offenbar den mit Kalk imprägnirten Inhalt des Harnkanälchens.

Nach Besprechung der an jenen nekrotischen Fleckchen ablaufenden Verkalkung erörtern wir nun schliesslich

an den gleichen Stellen und in gleichem Umfange vorkommende interstitielle Processe,

die ich u. A. in dem folgenden Falle ganz besonders deutlich ausgeprägt fand.

37. Versuch. Ein mit dünner Emulsion inficirtes grosses Kaninchen verendete nach einem Monat. Die Nieren waren sehr umfangreich und auf der Oberfläche dicht gesprenkelt mit feinsten, eben erkennbaren Vertiefungen, die bei der Härtung in Alkohol noch schärfer sichtbar wurden. Die Organe erschienen jetzt mit zahllosen kleinsten Grübchen übersät, als wären sie mit einer stumpfen Nadel gestichelt worden.

Unter dem Mikroskop entsprach nun jedem Grübchen ein Heerdchen zelliger Infiltration (Fig. 10 u. 11), welches auf Hori-

zontalschnitten selten rundlich war, meist mit kurzen schmalen Ausläufern zwischen die benachbarten Harnkanälchen hineinragte, auf senkrechten Schnitten sich in die Rinde hinein allmählich verjüngte, seltener nach unten rundlich oder stumpf endete. Die zellige Infiltration war bedingt durch kleine runde intensiv sich färbende Kerne, die nur in der näheren Umgebung der sogleich zu besprechenden Harnkanälchen circulär um diese angeordneten länglichen Kernen Platz machten. Das Heerdchen schloss etwa durchschnittlich 4—6 Harnkanälchen ein, die aber erheblich regressiv verändert waren. Sie waren zunächst beträchtlich schmaler als normal, sodann war ihr Epithel nur noch sehr undeutlich entwickelt. Die Kerne traten freilich noch sehr deutlich hervor, aber sie waren, entsprechend einer hochgradigen Reduction des Protoplasmas dichter an einander gelagert, meist dicht gedrängt. Von einem Lumen war keine Rede, der Inhalt der dicken Membrana propria bildete eben eine gemeinsame Masse aus relativ spärlichem, vielfach mit feinen gelben Pigmentkörnchen durchsetztem Protoplasma mit verhältnissmässig vielen Kernen. Einzelne Harnkanälchen waren kaum noch als solche zu erkennen und in der Menge der interstitiellen Kerne kaum abzugrenzen. Auch in der übrigen Rinde waren ähnliche, aber meist kleinere Heerde zelliger Infiltration mit regressiven Veränderungen der Harnkanälchen zerstreut. Sehr auffallend blieb mir nun bei diesen kleinen Heerderkrankungen ein Umstand. Da nämlich die in die zellige Infiltration eingeschlossenen Harnkanälchen zum Mindesten erheblich comprimirt, wenn nicht gar gänzlich obliterirt schienen, so hätte man wohl erwarten können, dass sich eine Erweiterung der in der Richtung zum Glomerulus gelegenen Abschnitte eingestellt hätte. Davon war aber Nichts zu sehen. Man wird also wohl annehmen müssen, dass die Kanälchen trotz ihrer Verengerung noch nicht ganz undurchgängig geworden waren.

Die Einzelheiten der in diesem Falle in so grossem, in anderen in geringerem Umfang hervortretenden Veränderungen lassen keinen Zweifel zu, dass wir es hier mit Heerden zu thun haben, die sich an denselben Stellen entwickelt haben, wie die oben beschriebenen Nekrosen und Verkalkungen. Wir dürfen auch annehmen, dass ähnliche Ursachen massgebend gewesen sind, wenn es auch nicht nothwendig ist, dass anfänglich ebenso weitgehende Nekrosen, wie in jenen Beobachtungen,

vorhanden waren. Immerhin dürfte aber eine erheblichere Schädigung des Epithels jener Harnkanälchenabschnitte eingetreten sein. Es geht daraus also hervor, dass sich an primäre nekrotisirende Vorgänge des Epithels eine interstitielle Wucherung in der nächsten Umgebung ausschliessen kann. Es liegt nun nahe, in diesem Umstande eine Stütze für die Anschauung sehen zu wollen, dass die diffuse interstitielle Nephritis sich im Anschluss an degenerative Processe der Harnkanälchen entwickelt. Eine solche Verallgemeinerung dürfte indessen zu weit gehen. Wir sehen in unserem Falle eine solche ausserordentliche Regelmässigkeit in der Vertheilung der Heerdchen, wie wir sie bei der menschlichen Nephritis niemals antreffen. Wenn ich nun auch natürlich nicht in Abrede stellen kann, dass die primäre Epitheldegeneration in Betracht gezogen werden muss, so meine ich doch andererseits, dass, wie ich es früher schon einmal ausgesprochen habe, die menschliche interstitielle Nephritis in erster Linie auf die vorausgegangene Gegenwart der Bacterien selbst bezogen werden muss. Durch sie kommt es zu weit verbreiteten fleckweisen Entzündungsprocessen, die wir oben bereits genauer betrachteten. Die dort beschriebenen Veränderungen in den älteren Heerden stimmten in den hauptsächlichsten Punkten mit den gewohnten Bildern der interstitiellen Nephritis überein. Wir haben es hier nicht mit gleichmässig grossen, scharfbegrenzten Heerden zu thun, an welche, wie in unserem zuletzt besprochenen Falle, ringsum völlig normales Nierengewebe anstösst, sondern mit solchen, die, von ausserordentlich wechselndem Umfange, sich allmählich in die Umgebung verlieren, bei denen die zellige Infiltration resp. die daraus hervorgehende Vernarbung central am ausgesprochensten ist, während sie peripher allmählich zwischen die anstossenden Harnkanälchen übergeht, die ihrem anatomischen Ansehen nach unverändert sein können.

Ueberblicken wir schliesslich die durch eine Infection mit Staphylokokkus aureus in den Nieren hervorgerufenen Veränderungen, so sahen wir einmal durch die Ansiedelung der Kokken bedingte, heerdweise auftretende Processe von sehr verschiedener Grösse. Sie sind ausgezeichnet einmal durch nekrotische Vorgänge, die bei hoher Virulenz des Staphylokokkus sehr ausgedehnt sein können und ferner durch zellige, resp. eitrige Infiltration des umgebenden Gewebes.

Die Nekrose der Harnkanälchen findet ihren Ausdruck in einem Verlust der Färbbarkeit der Kerne, in einer Höhenabnahme des Epithels mit entsprechender Erweiterung des Lumens und weiterhin in einer Ablösung der Epithelzellen.

Ausser den durch die Kokken selbst bedingten Heerderkrankungen fanden wir nun auch Veränderungen, die wir auf die Wirkung der von den Kokken producirten Toxine beziehen mussten.

Dahin gehört einmal eine trübe Schwellung des Epithels der Rinde und Albuminurie.

Dahin ist ferner zu rechnen eine fleckweise, aber immer an denselben Harnkanälchengruppen auftretende Nekrose, die in den Einzelheiten mit der eben angeführten übereinstimmte. Diese nekrotischen Abschnitte können verkalken und vernarben.

Die Aenderung der Functionsfähigkeit der Niere ist beträchtlich. Die Versuche mit Ausscheidung von Carmin ergaben in allen Fällen intensiverer Infection eine Abnahme oder ein völliges Aufhören der Sekretion. Die nekrotischen Abschnitte wurden dabei meist diffus roth gefärbt. Die in den grösseren zellig infiltrirten ausheilenden Heerden gelegenen, anatomisch gut aussehenden Harnkanälchen zeigten, wie schliesslich noch angeführt sein mag, nur ausnahmsweise Carmin in ihrem Lumen.

II. Das Herz.

Der Staphylokokkus pyogenes aureus localisirt sich im Herzen entweder auf den Klappen oder im Myocard. Die Endocarditis ist Gegenstand mehrfacher experimenteller Untersuchungen gewesen. Von O. Rosenbach[1]), Orth u. Wyssokowitsch[2]), E. Fraenkel u. Saenger[3]), Prudden[4]) wurde sie

1) Ueber artificielle Herzklappenfehler. Arch. f. exper. Pathol. IX.

2) Beitrag zur Lehre von der Endocarditis. Virchow's Archiv, Bd. 103, pag. 310.

3) Untersuchungen über die Aetiologie der Endocarditis. Virchow's Archiv, Bd. 108, pag. 286.

4) An experimental study of mycotic or malignant ulcerative endocarditis. Americ. Journal of the med. sciences. 1887. January.

durch eine der Infection vorhergehende Verletzung der Klappen, von mir[1]) auch ohne diese Manipulation durch Beimengung von Bröckchen der zur Cultur benutzten Kartoffel zur Kokkenaufschwemmung hervorgerufen. Auch Bonome[2]) sah Endocarditis entstehen, wenn er mit Staphylokokken inficirte Hollundermarkpartikel in die Blutbahn brachte. Alle diese besonderen Maassnahmen sind indessen zur Entstehung einer Endocarditis nicht unbedingt erforderlich, da man auch ohne sie bei intravenöser Injection von Kokkenaufschwemmungen, die frei von gröberen Beimengungen sind, eine Ansiedelung auf den Klappen in einzelnen Fällen zu Stande kommen sieht. In meinen jetzigen Versuchen habe ich endocarditische Processe etwa 6 mal beobachtet, darunter einmal ausgedehnte Veränderungen der Tricuspidalis, die zu multiplen Heerderkrankungen der Lungen geführt hatten, bei deren Besprechung ich auf den Fall zurückkomme.

Ferner möchte ich erwähnen, dass ich mehrere Male im linken Herzen endocarditische Processe der Sehnenfäden beobachtete, die, wie man schon makroscopisch deutlich sehen, mikroscopisch aber noch klarer erkennen konnte, von Abscessen in den Spitzen der Papillarmuskel fortgeleitet waren. Sie reichten meist bis an die Klappensegel, griffen aber kaum auf dieselben über. Im Uebrigen habe ich über die Endocarditis nichts Neues zu berichten.

Weit häufiger als das Endocard ist das Myocard erkrankt. Alle bisherigen Beobachter haben auf das häufige Vorkommen von kleinen, meist gelb aussehenden, besonders gern im Myocard des linken Ventrikels nahe der Herzspitze localisirten Heerdchen aufmerksam gemacht. Bonome hat dieselben nur dann zu Stande kommen sehen, wenn der injicirten Emulsion zur Embolie geeignete Partikel beigemengt waren. Nun ist es gewiss zweifellos und ich habe selbst darauf hingewiesen, dass unter diesen Umständen die Entstehung myocarditischer Heerde begünstigt wird, aber sie ist doch anderseits von der Anwesenheit gröberer Emboli nicht abhängig. Man mag die Aufschwemmung noch so fein herstellen, man wird doch häufig Heerde im Myocard be-

1) Ueber experimentelle Myo- und Endocarditis. Fortschr. d. Med. 1886. 1.

2) Contribuzione allo studio degli stafilococchi piogeni. Instituto di Anatomia patolog. della Università di Torino 1886.

obachten und zwar weit häufiger, als man nach den bisherigen Litteraturangaben annehmen sollte. Meinen Erfahrungen zufolge finden sie sich kaum seltener als die Entzündungsprocesse der Nieren. Allerdings wollen sie aufgesucht sein. Nicht immer sitzen sie deutlich sichtbar unter dem Epi- oder Endocard, sondern tiefer in der Muskulatur, so dass sie erst auf den Durchschnitten, die am besten parallel zur Aussenfläche des Herzens geführt werden, und zwar nicht nur in der Nähe der Herzspitze, sondern auch nahe der Basis, nicht nur in der Wand des linken, sondern auch der des rechten Ventrikels sichtbar werden. Sie sind auch oft nur sehr klein, eben wahrnehmbar und dann leicht zu übersehen. Ausser den durch die localisirten Kokken veranlassten Heerden findet sich nun sehr häufig eine bald geringere, bald stärkere, sogleich noch genauer zu erörternde fettige Degeneration, so dass, Alles in Allem, die Erkrankung des Myocards der Localisation des Staphylokokkus in den Nieren an Häufigkeit und Bedeutung kaum nachsteht und nur desshalb nicht so in die Augen fällt, weil die fettige Degeneration in ihren geringeren Graden makroskopisch nur schwer wahrnehmbar ist und weil die Heerde nicht immer durch ihre Zahl und Grösse imponiren. Solchen Erkrankungen geringen Grades stehen dann Fälle gegenüber, in denen das Myocard mit Heerden geradezu übersäet ist, so dass sie nur mit grösster Mühe annähernd gezählt werden können, oder in denen die weniger reichlichen oder nur vereinzelten Abscesse eine aussergewöhnliche Grösse erreichen. Ich habe Heerde von dem Umfang einer Erbse gesehen, die natürlich das Endocard oder das Epicard oder beide zugleich entsprechend vorwölbten.

Die Ansiedelung der Kokken, die man in früheren Stadien meist deutlich im Innern von Gefässen auffindet, deren Grenze bei dem weiteren Wachsthum der Colonie freilich bald verschwindet, bildet nun je nach ihrer Wachsthumsenergie bald kleinere, bald grössere Haufen und bedingt in ihrer Umgebung bald eine schmale, kaum wahrnehmbare, bald eine breite Zone nekrotischer Muskulatur, deren äussere Abschnitte mit polynucleären zerfallenden Leukocyten ringförmig infiltrirt sind. Auf die histologischen Eigenthümlichkeiten der Nekrose muss mit einigen Worten eingegangen werden (Fig. 12, 13, 15).

Die nekrotischen Fasern nehmen keine Farbstoffe auf;

Kerne können an ihnen nicht mehr sichtbar gemacht werden. Auf der Innenseite der zellig infiltrirten Zone kann an ihnen häufig zunächst noch eine Spur von Querstreifung oder auch Längsstreifung wahrgenommen werden, in anderen Fällen aber, zumal dort, wo die Nekrose noch über den zellig infiltrirten Saum hinausgegangen ist, sind alle Fasern innerhalb desselben mehr oder weniger ausgesprochen homogen und zwar um so deutlicher, je näher sie dem centralen Kokkenhaufen liegen. In dessen nächster Umgebung zerfallen die Fasern nicht selten in einzelne Schollen und bei stärkster Degeneration in körnigen Detritus. Alle nekrotischen Fasern sind schmaler als in der Norm und wiederum am meisten verschmälert in der Mitte der Heerde. Sie können hier oft auf die Hälfte der normalen Breite kommen. Die Interstitien pflegen meist etwas breiter zu sein, ohne jedoch die Verschmälerung der Fasern ganz aufzuwiegen. Die in ihnen vorhandenen Kerne bleiben länger färbbar als die Muskelkerne und verschwinden am ersten in der Nähe der Kokkenkolonien. Weiter aussen können sie zwischen den nekrotischen Muskelfasern länger nachgewiesen werden.

Die zellig infiltrirte Schicht wird nach aussen in den Fällen virulenter, rasch verlaufener Infection begrenzt von einem Saum verkalkten oder verfetteten Muskelgewebes, oder es findet sich Verkalkung und Verfettung in weiter unten zu schildernder Weise gleichzeitig. Waren die injicirten Kokken weniger virulent, so reicht die zellige Infiltration häufig bis an die Colonien, oder sie hat zu einer Auflösung derselben geführt, so dass die Kokken nunmehr einzeln oder in kleinen Gruppen zwischen und in den Zellen liegen. Das Eiterheerdchen ist dann aussen von einem Gewebe umgeben, welches nur geringe oder gar keine fettige Degeneration aufweist, dagegen mehr oder weniger lebhafte Proliferationsvorgänge an den fixen Zellen, insbesondere der Bindegewebszellen zeigt. Wird dann bei genügend langer Lebensdauer des Thieres das Zerfallsmaterial des Heerdes sammt den Kokken resorbirt, so kann sich aus den peripheren Wucherungsvorgängen eine Narbe bilden. Ich habe bei Thieren, die 6—8 Wochen gelebt hatten, im Myocard weisse, schwer auffindbare Heerdchen gesehen, die mikroskopisch aus einem kernreichen Bindegewebe bestanden, welches sich in der Umgebung

zwischen den normalen Muskelfasern rasch verlor. Darüber soll unten noch Näheres mitgetheilt werden.

Zum Schlusse dieser Uebersicht über die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Myocard sei noch eines besonderen Befundes gedacht. Auf der Vorderfläche des linken Ventrikels (s. Fig. 16) fand sich bei einem Kaninchen, welches 6 Tage nach der Infection verendete, eine Coronarvene im Anschluss an ein stecknadelkopfgrosses Eiterheerdchen auf eine Strecke von 15 mm durch einen gelblich durchschimmernden Thrombus verschlossen.

Wir gehen nunmehr über zu einer eingehenderen Betrachtung der fettigen Degeneration und der Verkalkung des Myocards, sowie der interstitiellen Veränderungen nach mehrwöchentlicher Lebensdauer der Thiere.

a) Fettige Degeneration.

Die fettige Degeneration findet sich in den Fällen acut verlaufener Infection, insbesondere nach Anwendung voll virulenter Culturen, ausserordentlich häufig. Es würde zu weit führen, wenn ich alle meine Beobachtungen hier wiedergeben wollte, es mag daher genügen, wenn ich an einer Reihe von Fällen das Verhalten der Degeneration nach ihrer Intensität, Ausdehnung und Localisation zur Darstellung bringe.

38. Versuch. Ein mit $2^1/_2$ ccm trüber, aber abgeschwächter Cultur inficirtes Kaninchen wurde nach 24 Stunden noch munter getödtet. Im Herzen zählte ich auf der Aussen- und Innenfläche, sowie auf einigen Durchschnitten durch die Muskulatur des l. Ventrikels zusammen etwa 15 miliarste weisse Heerdchen. Diese bestanden central aus necrotischen zerfallenden Muskelfasern mit Ansammlung mehrkerniger, zerbröckelnder Leukocyten zwischen ihnen. In der Umgebung dieser Stellen war die Muskulatur mit feinsten Fetttröpfchen bestäubt, die nach Essigsäure- und Osmiumsäurebehandlung sehr deutlich hervortraten. Sie lagen aber nicht besonders dicht und nicht in bestimmter Anordnung, etwa wie es bei Menschen oft so schön zu sehen ist in quergestellten Reihen, sondern ganz ohne Regel, aber gleichmässig zerstreut und verloren sich in der weiteren

Umgebung der Heerde ganz allmählich, indem sie kleiner und spärlicher wurden. Im Bereich dieser schwachen fettigen Degeneration war die Querstreifung der Muskelfasern wohl erhalten, sie wurde aber in der Zone der beginnenden zelligen Infiltration sofort undeutlich und andererseits hörte hier auch die Einlagerung der Fetttröpfchen in ziemlich scharfer Grenze auf.

Nicht immer habe ich es nach Anwendung von Culturen gleicher Virulenz wie der dieses Versuches schon nach 24 Stunden zu fettiger Degeneration kommen sehen. So traf ich im

39. Versuch in der Umgebung der zahlreichen mikroskopisch nachweisbaren Kokkenhaufen, die zum Theil auch eine zellig infiltrirte Parthie hatten, keine Spur von Fettentartung. Andererseits ist die Degeneration nach Infection mit virulenten Culturen oft schon viel früher ausgesprochen. So in dem

40. Versuch. Das Thier hatte 1 ccm trüber virulenter Emulsion erhalten und wurde am anderen Morgen todt und bereits ganz erkaltet gefunden, hatte also vermuthlich nicht viel länger als 20 Stunden gelebt. Es fanden sich im Herzmuskel beiderseits zahllose kleinste, gelbliche, rundliche und zackig-eckige Heerdchen, die unter dem Mikroskop theils nur zellig infiltrirte Fleckchen darstellten, theils central einen Kokkenhaufen, darum einen Saum nekrotischer Muskelfasern und dann einen Ring zelliger Infiltration aufwiesen. In den an diese Heerde anstossenden Muskelfasern fand sich eine feine, aber sehr deutliche fettige Degeneration.

41. Versuch. Bei dem gleichzeitig, aber in anderer Weise inficirten Kaninchen, welches nach 24 Stunden matt war und nach Injection von Carmin getödtet wurde, fanden sich ganz ähnliche Verhältnisse, nur war die Fettentartung etwas geringer.

42. Versuch. Ein Kaninchen hatte eine Spritze trübster Emulsion intraperitoneal erhalten und war nach zwei Tagen getödtet worden. Es fand sich keine Peritonitis, dagegen war es in diesem Falle im Herzen zur Bildung kleinster, nur mikroskopisch mit Sicherheit wahrnehmbarer Heerdchen zelliger Infiltration gekommen, in deren Umgebung eine feinste fettige Degeneration erkennbar war.

Eine sehr ausgedehnte Fettentartung zeigten die vier folgenden Fälle.

43. Versuch. Ein Kaninchen wurde mit 1 ccm leicht trüber virulenter Emulsion inficirt und starb etwa 40 Stunden später.

44. Versuch. Ein Thier, dem 1 ccm deutlich trüber Emulsion beigebracht worden war, verendete nach weniger als 48 Stunden.

45. Versuch. Ein Kaninchen bekam 1 ccm einer nur wenig trüben Aufschwemmung, nach 24 Stunden aber noch 1 ccm einer trüben, durch Kochen sterilisirten Cultur. Der Tod erfolgte nach zwei Tagen.

46. Versuch. Ein grosses Kaninchen erhielt 1 ccm kaum getrübter virulenter Emulsion. Es starb vier Tage nachher.

In diesen vier Fällen war das Verhalten der fettigen Degeneration in allen Hauptpunkten übereinstimmend. Die Unterschiede in der Intensität und Ausdehnung der Veränderung sind nicht beträchtlich genug, um eine gesonderte Besprechung jedes einzelnen Falles nothwendig erscheinen zu lassen. Die Herzen zeigten makroskopisch neben einzelnen miliaren Heerden bald gleichmässige, bald fleckweise etwas stärkere dichte Sprenkelung mit kleinsten gelben, meist zackigen Fleckchen, die insbesondere auf den Trabekeln und Papillarmuskeln eine durchaus den beim Menschen gewohnten Verhältnissen entsprechende Anordnung zeigten, also oft deutlich quer zur Längsrichtung der Muskelfasern gestellt waren. Alle diese Fleckchen entsprachen Gruppen fettig degenerirter Muskelfasern, zwischen denen dann unter dem Mikroskop noch zahlreiche kleinere und kleinste Stellen fettiger Entartung, die bei blossem Auge nicht zu erkennen waren, hervortraten. Auch die Umgebung der grösseren Heerde, die sich aus zellig infiltrirtem Muskelgewebe zusammensetzten, in Versuch 45 aber nur in sehr geringer Ausdehnung vorhanden waren, zeigte ausgesprochene Fettentartung.

Die einzelnen Stellen fettiger Degeneration sind nur zum Theil von einander durch unverändertes Muskelgewebe getrennt, vielfach hängen sie durch schwächer degenerirte Fasern, vor

Allem in der Richtung der Fibrillen, unter einander zusammen. Im Ganzen dürften die entarteten Parthien etwa die Hälfte der gesammten Muskulatur einnehmen.

Die Intensität der Degeneration ist in den einzelnen Heerdchen verschieden, immer aber ist sie im Centrum derselben am hochgradigsten, um dann entweder unvermittelt oder nach und nach aussen geringer zu werden und sich allmählich zu verlieren. Die Grösse der Fetttröpfchen erreicht in den am stärksten veränderten Stellen nicht selten fast die der rothen Blutkörperchen. Sie sind auch hier meist unregelmässig in den Muskelfasern zerstreut, bilden also auch bei dichter Lagerung gewöhnlich nicht regelmässig quer oder der Länge nach gestellte Reihen. Jedoch kommen Andeutungen einer solchen Anordnung hier und da vor, aber nur selten ist sie ausgesprochen. Auf den Querschnitten der Muskelfasern liegen die Tröpfchen in ziemlich gleichen Abständen von einander angeordnet.

In den beiden folgenden Versuchen decken sich die Verhältnisse wiederum in der Hauptsache, so dass auch hier eine gemeinsame Beschreibung angezeigt erscheint.

47. Versuch. Ein Kaninchen bekommt 1 ccm deutlich trüber Emulsion, am Tage darauf 4 ccm 10 % Lösung von kohlensaurem Natron subcutan (s. u.) und verendete am dritten Tage.

48. Versuch. Ein mit 1 ccm schwach getrübter Aufschwemmung inficirtes Thier stirbt nach drei Tagen.

Beide Fälle zeichnen sich dadurch aus, dass neben der in den vorigen 4 Versuchen geschilderten ausgedehnten, fettigen, auch makroskopisch leicht erkennbaren Degeneration zahlreiche fast stecknadelkopfgrosse Heerde vorhanden waren, denen allein die Schilderung gewidmet sein soll. Sie bestehen aus einer rundlichen Partie nekrotisirter Muskulatur, die dann nach aussen durch einen Ring zelliger Infiltration begrenzt wird. Um diesen herum bemerkte man nun ausgesprochene fettige Degeneration, die für sich und in ihrem Verhalten zur weiteren Umgebung nichts Neues bietet, aber dadurch besonders auffällt, dass sie gegen das Innere des Heerdes scharf abgesetzt erscheint. Da

wo man die fettig entarteten Fasern in den Heerd hineinverfolgen kann, sieht man die Fetttröpfchen rasch aufhören, die Faser wird homogen oder zeigt nur noch Andeutungen von Querstreifung und verschmälert sich meist etwas, oft sogar beträchtlich (Fig. 12). So gelangt sie in den Bereich der zelligen Infiltration, in welchem sie nun noch weitere Degenerationserscheinungen, nicht selten körnigen Zerfall zeigt. Die scharfe Absetzung der fettigen Degeneration gegen das Innere der Heerde tritt besonders an Osmiumsäurepräparaten und an Querschnitten klar hervor. Weiterhin bemerkt man, dass die zellige Infiltration sich gewöhnlich nicht direkt an die fettige Entartung nach innen anschliesst, sondern dass zwischen beiden noch eine schmalere Zone besteht, in welcher sich neben den homogenen Fasern nur wenige polynucleäre Randzellen finden. Als auffallende Erscheinung tritt aber ferner in der letzteren Zone die Gegenwart zahlreicher Gruppen meist grösserer Fetttröpfchen zu Tage (Fig. 13). Sie liegen aber hier nicht in den nekrotischen Muskelfasern, sondern zwischen ihnen und zwar in der Umgebung von Kernen, und also, wie man oft auch deutlich wahrnimmt, in Zellen. Mein nächster Gedanke war, dass es sich um Leukocyten handeln könnte, die fettig degenerirt waren oder Fetttropfen aus zerfallenden Muskelfasern aufgenommen hatten. Dagegen aber spricht zunächst einmal die Beschaffenheit der Kerne, die gross und oval sind und einzeln liegen, dagegen ferner auch die Form der Zellen, die man dann besonders deutlich erkennen kann, wenn man einen Längsschnitt durch die fragliche Gewebsparthie vor sich hat. Man erkennt dann, dass es längliche und spindelige Elemente sind, die den Muskelfasern parallel und ihnen zuweilen so dicht anliegen, dass man sie für die Muskelzellen halten könnte. Meist freilich liegen sie deutlich in den Interstitien und sind demnach wahrscheinlich als fettig degenerirte Bindegewebszellen aufzufassen, wenn ich daneben auch eine Entartung der Muskelzellen nicht ganz in Abrede stellen kann. Wir haben die Erscheinung wohl so zu deuten, dass die Muskelfasern selbst unter dem Einfluss der Toxine nekrotisch geworden sind, während die widerstandsfähigeren Bindegewebszellen fettig entarteten.

Die bisher besprochenen Fälle sind alle durch einen acuteren Verlauf ausgezeichnet, die Thiere lebten höchstens vier

Tage. In älteren Stadien findet man seltener ausgedehnte fettige Degeneration. Es sei nur ein hierhergehöriger Fall noch erwähnt.

49. Versuch. Ein Kaninchen bekommt einen Cubikcentimeter sehr dünner Emulsion und verendet nach 6 Tagen. Das Myocard enthält sehr zahlreiche, zum kleineren Theil mit einer geringen centralen Nekrose versehene Heerde zelliger Infiltration, in deren Umgebung, in theils hyalinen, theils noch deutlich quergestreiften Muskelfasern sich feinste fettige Degeneration vorfindet.

Die angeführten Beispiele dürften die Verhältnisse der fettigen Degeneration des Myocards in ausreichender Weise illustriren. Sie lehren, dass die Veränderung meist nicht die gesammte Muskulatur gleichmässig befällt, sondern in makroskopisch nicht immer deutlich sichtbaren Fleckchen auftritt, zwischen denen die übrigen Fasern schwächer degenerirt erscheinen. Die Fleckchen haben ihre grösste Ausdehnung in der Längsrichtung der Fibrillen. Die Degeneration ist insbesondere abhängig von den durch die Kokken hervorgerufenen Entzündungsheerden. In ihrer Umgebung sieht man sie stets am stärksten und am ersten entwickelt. Nun könnte man daran denken, dass auch in den übrigen, weit zahlreicheren, zwischen den Heerden gelegenen Fleckchen fettiger Entartung sich Spuren eines Kokkeneinflusses finden lassen müssten. Dem ist aber nicht so. An frischen und gehärteten Präparaten habe ich mich vergebens bemüht, in den Fleckchen irgend etwas zu finden, wovon ich die Degeneration hätte abhängig machen können. Ich habe vergeblich nach capillaren Thrombosen gesucht und auch keine Andeutungen jener Fibrinausfüllungen der Gefässe gesehen, wie sie in den Nieren oben geschildert wurden. In Alkoholpräparaten, aus denen das Fett verschwunden ist, aber wegen der Kleinheit der Tröpfchen keine deutlichen Lücken zurückgelassen hat, liess sich durch keine Färbemethode etwas Sicheres von Kokken nachweisen. Vor Allem dachte ich daran, dass eine endotheliale Metastase vorliegen könnte, wie sie von Wyssokowitsch[1]) zuerst ange-

1) l. c.

geben und von Buday[1]) in einem Falle von Pyaemie im Innern kleiner Ecchymosen gefunden wurde. Aber es ist mir nicht gelungen, mit genügender Bestimmtheit derartige Bilder zu bekommen. Ich sehe mich daher ausser Stande anzugeben, wesshalb in meinen Versuchen die fettige Degeneration in Form von Fleckchen aufgetreten ist.

Die fettig degenerirte Muskulatur zeigt nun zwar, so lange die Veränderung noch nicht hochgradig geworden ist, meist noch deutliche Querstreifung, sie ist auch in Alkoholpräparaten von den normalen Fasern nicht mit Sicherheit zu unterscheiden. Aber dass es sich doch nicht nur um eine Einlagerung von Fetttröpfchen handelt, sondern dass im Zusammenhang damit auch die Substanz der Faser selbst eine Aenderung ihrer Zusammensetzung erfahren haben muss, zeigt ihr Verhalten in Fällen, in denen in der oben beschriebenen Weise Carmininjectionen vorgenommen worden waren. Zwei Mal beobachtete ich so eine diffuse blasse Rothfärbung der fettig degenerirten Parthien an frischen sowohl wie an Präparaten, die in Alkohol gehärtet waren. In diesen beiden Fällen waren daher die degenerirten Stellen sehr leicht aufzufinden, um die centralen nekrotischen Parthien war ein Saum roth gefärbten Muskelgewebes vorhanden, der in der Längsrichtung der Fasern unregelmässig abschnitt, da die Färbung sich auf die einzelnen Muskelfasern ungleich weit erstreckte.

b) Verkalkung.

In meiner Mittheilung über die experimentelle Myo- und Endocarditis[2]) habe ich einer Verkalkung der Muskelfasern in

---

1) Ein Beitrag zur Histogenese der metastatischen Phlegmone. Virchows Archiv Bd. 122, p. 357.

Es ist mir übrigens fraglich, ob die Blutungen und Ecchymosirungen bei Pyaemie stets auf den direkten Kokkeneinfluss zurückgeführt werden müssen. Der Versuch 7, in welchem nach Injection sterilisirter Cultur ausserordentlich zahlreiche Ecchymosen und grössere Blutungen entstanden waren, zeigt wenigstens, dass Blutaustritte auch ohne die Wirkung lebender Organismen möglich sind.

2) l. c.

der nächsten Umgebung der myocarditischen Heerde Erwähnung gethan. Andere Beobachter, z. B. Lübbert, haben, wie sie ausdrücklich hervorheben, eine solche Verkalkung nicht bemerkt. Dagegen theilte Koester[1]) mit, dass er beim Menschen in der Umgebung frischer myocarditischer Heerde in den Muskelfasern eine Ablagerung von Kalkkörnchen sah, die nach Art der Fetttröpfchen bei Fettentartung gelagert waren. Bei meinen diesmaligen Untersuchungen ist sie mir in einer grösseren Reihe von Fällen zu Gesicht gekommen, von denen einige genau untersucht wurden und beschrieben werden sollen.

50. Versuch. Ein Kaninchen wird mit 1 ccm trüber Aufschwemmung einer nicht voll virulenten Cultur inficirt und nach vier Tagen matt getödtet. Im Myocard fanden sich viele kleine miliare Heerdchen, deren Zahl sich aber unter dem Mikroskop noch beträchtlich vermehrte. Sie setzten sich zusammen aus zellig infiltrirten Parthien, aus Abscesschen, in deren Bereich die Muskelfasern grösstentheils zerfallen waren, und aus einer peripheren, leicht in's Auge fallenden Zone, die aus glänzenden, dunklen Bälkchen, offenbar veränderten Muskelfasern, bestand. Diese endeten nach aussen in scharfer Grenze, aber in unregelmässiger Weise, indem die einzelnen Bälkchen ungleich weit vorsprangen und dadurch eine zackige Begrenzung bedingten. Nach innen waren sie weniger scharf abgesetzt. Diese bei schwacher Vergrösserung sichtbare und die bei stärkerer Vergrösserung gleich zu schildernde Beschaffenheit, sowie ferner die rasche Lösung der dunklen Bezirke auf Zusatz von Mineralsäuren zeigten, dass es sich um Verkalkung von Muskelfasern handelte. Sie sind nun bei genauerer Betrachtung (Fig. 14) theils gleichmässig stark glänzend mit glatter oder etwas unregelmässiger seitlicher Begrenzung oder sie zeigen grössere glänzende Tropfen, die vielfach oder durchweg zusammenfliesen oder alle getrennt liegen, oder endlich sie sind mit feinen glänzenden Körnchen dicht übersät. An denselben Fasern können sich nacheinander diese verschiedenen Anordnungen finden. Aussen (Fig. 15) pflegt die Verkalkung plötzlich aufzuhören und einer annähernd normalen Structur der Fasern Platz zu machen, innen ist die Grenze weniger deutlich, hier nimmt die Verkalkung meist unter Verkleinerung der Kalktröpfchen allmählich ab. Da,

1) Ueber Myocarditis, Programm der Universität Bonn, 3. Aug. 1888.

wo die Kalksalze in kleineren und grösseren Körnern abgelagert sind, bemerkt man nicht selten eine deutliche Anordnung in Querreihen. Wenn nun, wie nicht selten zu sehen ist, die so geordneten Tröpfchen mehr oder weniger ausgedehnt zusammenfliessen, so erscheinen die Muskelfasern mit glänzenden Querbändern (Fig. 14) versehen. Auch da, wo bereits grössere Tropfen vorhanden und in einander übergegangen sind, kann man oft noch ganz gut eine Aneinanderreihung in querer Richtung wahrnehmen oder wenigstens noch angedeutet finden. Es unterliegt keinem Zweifel, dass diese Art der Kalksalzablagerung zu der normalen Querstreifung der Muskelfasern in Beziehung steht. Auf Querschnitten der verkalkten Fasern sieht man zwischen der Ablagerung feiner, getrennt liegender Körnchen und einer vollendeten homogenen Verkalkung alle Uebergänge. Auch in den äusseren Schichten der centralen zelligen Infiltration und Vereiterung sieht man nicht selten feine Kalkkrümel, deren Zugehörigkeit zu Muskelfasern aber nicht immer festgestellt werden kann. Es dürfte sich hier wohl um Theile zerfallener Fasern handeln. Nach Auflösung der Kalksalze bleiben Muskelfasern zurück, die sich von den normalen wesentlich unterscheiden. Sie zeigen keine Querstreifung mehr, oder nur noch undeutliche und unregelmässige, zackige quere Linien, sind vielmehr meist homogen oder feinkörnig trübe. Diese Veränderungen sind ähnlich denen, die wir an den inmitten der Heerde liegenden Fasern erkennen. Von einer ebenso weit, wie an diesen, vorgeschrittenen Nekrose kann man aber nicht reden, da die Kerne sich meist noch ganz gut färben. Das Protoplasma nimmt bei Carmintinction einen blassrothen Ton an.

51. Versuch. Ein Kaninchen wurde mit 1 ccm sehr dünner Emulsion aus virulenter Cultur inficirt, erhielt dann zwei Mal je 0,03 kohlensaures Natron subcutan und verendete nach vier Tagen. Das Herz enthielt viele kleinste, weissliche Heerdchen, die ganz ähnliche Verkalkung an den peripheren Muskelfasern aufwiesen wie im vorigen Versuch. Ein Unterschied war nur dadurch gegeben, dass dieses Mal die Verkalkung nicht immer um die ganze Peripherie der Heerde herumging, sondern zuweilen nur den halben Umkreis oder noch weniger umfasste.

52. Versuch. Die beiden weiter unten noch zu erwähnenden Thiere waren am vierten Tage nach Injection von je 1 ccm leicht trüber, nicht voll virulenter Emulsion getödtet worden. Es fand sich eine Anzahl kleinster weisser Heerdchen im Myocard zerstreut. Sie bestanden aus centraler Necrose mit zelliger Infiltration und einer peripheren Zone mit geringer Verkalkung. Die hier meist mit undeutlicher Querstreifung versehenen Fasern waren zum kleineren Theil und nur auf kurzen Strecken körnig und homogen verkalkt.

53. Versuch. Einem kräftigen Kaninchen wird 1 ccm einer deutlich trüben, voll virulenten Aufschwemmung intravenös injicirt. Es wird drei Tage später todt gefunden. Das Myocard enthält sehr viele, durchschnittlich 1 mm im Durchmesser haltende Heerde, die vielfach deutlich aus vier Abschnitten zusammengesetzt sind, einem centralen gelben Punkt, dann einer weisslich gelben Zone, darauf einem weissen Ring und einer hyperämischen Umrandung. Der weisse Ring entspricht einer Verkalkung der Muskelfasern, er ist aber nicht an allen Heerden in ganzer Ausdehnung vorhanden, entsprechend dem mikroskopischen Befunde, dass die Kalkablagerung zuweilen nur gering ist, häufiger nur einen Theil des Heerdumfanges einnimmt und sich dann gewöhnlich in der Richtung des Faserverlaufes am besten ausgebildet findet. Auch da, wo sie ringsherum nachzuweisen ist, sieht man sie, wie auch in den vorigen Versuchen in der gleichen Richtung, am ausgedehntesten. Die Imprägnirung mit Kalksalzen ist nun in diesem Versuch nicht bis zur Bildung homogener Fasern fortgeschritten, sondern überall nur in körniger Form erfolgt. Die Körnchen sind bald grösser, bald kleiner und liegen vielfach wiederum sehr ausgesprochen in Querreihen, hier und da aber noch deutlicher in Längsreihen. Sehr schön ist in diesem Versuch der Uebergang einerseits in die normalen umgebenden Fasern, andererseits in die veränderten der centralen Heerdabschnitte zu erkennen (Fig. 15). Dort sehen wir bisweilen die Kalkkörnchen plötzlich aufhören und eine fast ganz normale Structur an ihre Stelle treten oder häufiger die Fasern zunächst noch undeutlich quergestreift, oder homogen und erst etwas weiter von den verkalkten Stellen entfernt wieder von normalem Aussehen. Nach innen zu verliert sich die Kalkablagerung

meist etwas allmählicher in die immer nekrotischer werdenden Fasern.

Vergleicht man die Bedingungen und die Localisation bei der Verkalkung einerseits und der Verfettung andererseits, so ergiebt sich, dass in beiden Fällen die an die zellige Infiltration anstossenden Fasern betroffen sind. Die Verkalkung findet sich aber nur in der Umgebung von Entzündungsheerden, niemals in der übrigen Muskulatur. Damit steht es im Zusammenhang, dass sie stets nur an mehr oder minder necrotischen Fasern beobachtet wird. Sie bildet sich ferner ausschliesslich in Fällen von acuterem Verlauf und wird, wie eine Reihe anderer, nicht einzeln aufgeführter und zwei gleich noch zu erwähnende Fälle lehren, um so häufiger angetroffen, je intensiver sich die Kokkenwirkung in den Heerden manifestirt.

Aus allen diesen Momenten lässt sich ableiten, dass die Verkalkung dann eintritt, wenn die von den Kokken ausgehende Wirkung den Mantel zelliger Infiltration in einem Maasse durchdringt, dass auch über ihn hinaus ein allmähliches Absterben der Muskelfasern bedingt wird, während die fettige Degeneration nur die weniger stark geschädigten Fasern ergreift. Dieser Zusammenhang wird durch die nicht seltenen Fälle noch weiter aufgeklärt, in denen

c) Verkalkung und Verfettung

zugleich vorhanden ist, wie z. B. in den folgenden beiden Fällen.

54. Versuch. Ein Kaninchen bekam intravenös eine Spritze schwach trüber virulenter Emulsion und verendete nach mehrmaligen subcutanen Einspritzungen von kohlensaurem Natron am vierten Tag. Im Herzen fanden sich viele bis stecknadelkopfgrosse gelbe Heerde.

55. Versuch. Ein mit dünner Emulsion inficirtes Kaninchen wurde am zweiten Tage, dem Tode nahe, getödtet. Im Herzen waren viele gelbe Heerdchen vorhanden.

Die Untersuchung frischer Präparate bei schwacher Vergrösserung ergab, dass die in beiden Fällen umfangreiche necrotische centrale Parthie umgeben war zunächst von einem sehr

dunklen glänzenden und einem daran sich anschliessenden weniger undurchsichtigen trüben Saum, der gegen die weitere Umgebung sich allmählich verlor. Die erstere dunkle Zone bestand aus verkalkten, die zweite aus verfetteten Muskelfasern. Interessant war die Beziehung zwischen beiden. Durch Zerzupfen hergestellte Präparate lehrten, dass die beiden Veränderungen nicht an verschiedenen, sondern an denselben Fasern ablaufen. Da wo sie in einander übergehen, sieht man die durch ihren starken Glanz und durch ihre nicht vollkommen runde Begrenzung ausgezeichneten Kalkkörner ziemlich schnell kleiner werden und weiter auseinandertreten. Zwischen ihnen bemerkt man dann bereits zweifellose kleine runde, dunkel conturirte Fetttröpfchen, die gleich darauf ausschliesslich in der Muskelfaser anzutreffen sind. Nicht jedem Körnchen kann man natürlich mit Bestimmtheit ansehen, ob man Fett oder Kalk vor sich hat. Die Verkalkung macht also in raschem Uebergang der Verfettung Platz. Löst man die Kalksalze auf, so bleiben homogene oder feinkörnig getrübte Muskelfasern zurück, in denen, so weit die Verkalkung reichte, keine Spur von Fetttröpfchen zu erkennen ist.

Die Verkalkung findet sich also näher an den Kokkenkolonien, als die Verfettung. Sie nimmt eine Zone absterbender Muskelfasern ein, während die fettige Degeneration noch lebendes, nur schwach geschädigtes Gewebe ergreift. Die Verkalkung wird sich demnach vorwiegend dann finden, wenn von den Kokken eine sehr intensive Giftwirkung ausgeht, die über die Zone der zelligen Infiltration hinauswirkt und Muskelfasern zur Nekrose bringt. Noch weiter nach aussen wird der Einfluss der Kokken schwächer, aber er reicht noch hin, um eine fettige Degeneration zu bedingen.

d) Interstitielle Processe.

Wir wenden uns nun zu den Veränderungen, die sich bei solchen Thieren finden, welche längere Zeit nach der Infection lebten, welche also weder so zahlreiche, noch so ungünstig localisirte Heerderkrankungen besassen, um an ihren Folgen frühe zu verenden.

Es kann zunächst einmal vorkommen, dass Abscesse da-

durch ihre Gefährlichkeit für den Organismus grösstentheils verlieren, dass sie durch die entzündlichen, narbenbildenden Processe in ihrer Umgebung abgekapselt werden. Als Beispiel diene der

56. Versuch (57). Ein Kaninchen lebte nach der unter Nr. 100 genauer zu besprechenden Infection 23 Tage. Es fand sich in der vorderen Wand des linken Ventrikels in der Nähe der Aorta ein erbsengrosser, innen und aussen prominirender Heerd trockenen, gelben, mörtelähnlichen Eiters, der ringsum durch ein concentrisch angeordnetes faseriges Bindegewebe begrenzt wurde. Der Eiter enthielt noch lebende Kokken.

An Stelle kleinerer Entzündungsheerde finden wir ferner sehr häufig kernreiches und vernarbendes Bindegewebe ohne alle Reste von Eiter und Kokken. Weiterhin kommen auch bald mehr bald weniger reichliche kleinere Fleckchen entzündlicher Bindegewebsvermehrung zur Beobachtung, die nicht erkennen lassen, dass sie etwa im Anschluss an einen primären Untergang von Muskelgewebe entstanden seien, die desshalb wahrscheinlich auf geringere, ihrer Beschaffenheit nach nicht mehr festzustellende Läsionen bezogen werden müssen. Das Genauere ergiebt sich aus einigen Beispielen.

57. Versuch (56). Das Kaninchen hatte, wie unter Nr. 56 bereits erwähnt wurde, 23 Tage gelebt. Ausser dem besprochenen Abscess wies die Muskulatur des linken Ventrikels zerstreut grössere und kleinere Flecken vermehrten Bindegewebes auf. In jedem Schnitt fanden sich einzelne solche Stellen, von denen die umfangreicheren sehr viele längliche, ovale Kerne enthielten, während die kleineren sich meist durch die Gegenwart runder intensiv gefärbter Kerne auszeichneten und an adenoides Gewebe erinnerten. Alle diese Stellen bildeten meist umschriebene rundliche oder unregelmässige Heerdchen, die zwar die umgebenden Muskelfasern etwas bei Seite gedrängt hatten, gewöhnlich aber nicht zwischen sie vorgedrungen waren. Die grösseren Flecken fanden sich meist unter dem Epicard, die kleineren gewöhnlich in den tieferen Schichten und zwar vorwiegend in der Umgebung von Gefässen.

58. Versuch. Das Kaninchen wurde 16 Tage nach der Infection noch munter getödtet. Makroskopisch sah man im Herzmuskel nur vereinzelte, kaum wahrnehmbare weisse Fleckchen, die sich bei mikroskopischer Betrachtung aus Bindegewebe gebildet erwiesen. Ausser ihnen waren aber noch zahlreiche kleinere, bei freiem Auge nicht sichtbare Heerdchen bindegewebiger Wucherung vorhanden, die entweder als gut umschriebene Flecke hervortraten, oder eine diffuse interstitielle Verbreiterung darstellten. Die ersteren, schärfer umschriebenen Stellen waren offenbar Reste früherer Abscesse, wie ihre genauer zu beschreibende Structur lehrte. In der Mitte eines solchen Heerdchens bemerkte man Querschnitte von Muskelfasern, die sich in Pikrocarmin intensiv gelb gefärbt hatten. Sie wichen aber von den normalen Fasern dadurch ab, dass sie schmaler waren und ein homogenes Aussehen hatten. Sie wurden, etwa 30 an der Zahl, eingehüllt durch ein Bindegewebe, welches in ihrer nächsten Umgebung ausserordentlich viel, weiter ab spärlichere, rundliche, spindelige und unregelmässige Kerne enthielt. In dieser breiteren, helleren Zone bindegewebiger Wucherung fanden sich nun viele stärker degenerirte Reste von Muskelfaserquerschnitten, theils nur kleine gelbe Häufchen körnig-trüben Protoplasmas, theils etwas grössere, vielfach mit Vacuolen durchsetzte Gebilde und weiterhin auch Uebergänge zu den angrenzenden normalen Querschnitten, zwischen welche sich das neugebildete Bindegewebe allmählich verlor. Wir haben es also offenbar mit einer entzündlichen Gewebsneubildung zu thun, in welche die Reste der untergegangenen Muskelfasern noch eingeschlossen waren. Aehnliche Stellen fanden sich, wie gesagt, noch in grosser Zahl, darunter viele, in denen die Muskelfaserreste nur spärlich waren und die somit Uebergänge bildeten zu den kleinsten, nur aus Bindegewebe bestehenden Heerdchen. Bei der verhältnissmässig grossen Zahl aller dieser Reste früher bestandener Entzündungen kann es auffallen, dass das Thier nicht früher verendete. Das erklärt sich indess aus den unten genauer zu erörternden Bedingungen, unter denen die Infection erfolgte.

59. Versuch (61). Das Kaninchen verendete nach 14 Tagen. Die Section ergab eine ausgedehnte Endocarditis der Tricuspidalis. Bei blossen Augen sah man in der Muskulatur nur ein

halbstecknadelkopfgrosses Heerdchen. Mikroskopisch aber fanden sich durch das ganze Myocard zerstreut sehr zahlreiche kleinere und grössere, meist nicht scharf begrenzte, sondern allmählich in die Umgebung sich verlierende Fleckchen, in denen das Bindegewebe mehr oder weniger erheblich zugenommen hatte. Die Muskelfasern waren durch dasselbe auseinandergedrängt, aber selbst nicht so beträchtlich verändert wie in dem vorhergehenden Falle. Sie waren etwas verschmälert, auf Längsschnitten zeigten sie nur undeutliche Querstreifung oder erschienen homogen. Das Bindegewebe war sehr kernreich.

60. Versuch. Das in besonderer Weise (93. Versuch) inficirte Thier verendete nach 26 Tagen. Hier ergab sich ein ganz besonders interessanter Befund. Der linke Ventrikel zeigte auf seiner hinteren und seitlichen Fläche einen Heerd von der Grösse eines Zwanzigpfennigstückes. Er war von grauweisser Farbe, derber als die normale Muskulatur, erstreckte sich durch die ganze Dicke der Herzwand in gleicher Farbe und Consistenz und betheiligte theilweise auch noch den zugehörigen Papillarmuskel. Unter dem Mikroskop erwies er sich bedingt durch eine diffuse, aber nicht überall gleichmässige Bindegewebszunahme. Viele Stellen hoben sich durch stärkere Vermehrung der Bindesubstanz ab, sie bildeten gleichsam die Centren, von denen aus die Proliferation an die Umgebung etwas schwächer wurde. Besonders häufig fand sich die stärkere Wucherung in der Umgebung von Gefässen. Die Muskelfasern des Heerdes waren je nach der Bindegewebsvermehrung in verschiedenem Maasse verändert. Immer waren sie verschmälert, oft so beträchtlich, dass sie auf Querschnitten kaum noch sicher nachzuweisen waren, meist allerdings weniger hochgradig. Die Querstreifung fehlte gewöhnlich, die Längsstreifung war immer sehr ausgesprochen. Ein Zerfall der Fasern wurde nicht beobachtet. Der Heerd setzte gegen die gesunde Muskulatur nicht ganz scharf ab, da die angrenzenden Muskelfasern zunächst gleichfalls etwas verschmälert erschienen, um erst nach und nach ganz normal zu werden. Ausser diesem grossen Heerde waren nun auch in dem übrigen Myocard noch zerstreute kleinere Fleckchen nachweisbar.

Die vier Beispiele, denen sich leicht weitere anreihen liessen, mögen genügen. Die beschriebenen interstitiellen Processe lassen

sich in zwei Gruppen sondern. Die erste umfasst die Heerdchen, welche an Stelle früher bestandener Abscesse oder erheblicherer Entzündungen mit Untergang von Muskulatur getreten sind, wie in Versuch 58. Aus ihnen würden bei längerer Lebensdauer Narben hervorgegangen sein, wenn man sie nicht jetzt schon als solche bezeichnen will. Sie liefern den Beweis, dass auch die durch Mikroorganismen verursachten Entzündungsheerde des Myocard ausheilen können und sie dienen somit der Ansicht Koester's (l. c.) als Stütze, der die sog. rheumatischen Herzschwielen für den narbigen Abschluss der nekrobiotischen Myocarditiden hält.

Die zweite Gruppe begreift die zahlreicheren und kleineren Fleckchen interstitieller Bindegewebswucherung, die, so weit sich aus ihrer Zusammensetzung schliessen lässt, ohne primäre Zerstörung von Muskelfasern entstanden, die aber freilich secundär zu einer Atrophie der eingeschlossenen Fibrillen führen können.

Die letztere Gruppe von interstitiellen Processen ist es nun, die mir Veranlassung bietet an die Verhältnisse zu erinnern, wie sie Krehl[1]) beim Menschen beschrieben hat. Er untersuchte in sorgfältiger Weise die Muskulatur des Herzens bei Herzklappenfehlern, um zu sehen, ob sich womöglich aus den in ihr vorhandenen Veränderungen das so sehr verschiedene Verhalten von Herzkranken gegenüber den Anforderungen, die durch Krankheiten oder Anstrengungen an das Herz gestellt werden, erklären lasse. In einer Reihe von Fällen fand er nun fleckweise, oft weitverbreitete, Bindegewebswucherung, Rundzelleninfiltration, die meist von der Umgebung der Gefässe ausging. Die in diese Heerde einbezogenen Muskelfasern zeigten atrophische Zustände bis zum völligen Untergang. Es schien mir nicht ohne Interesse darzuthun, dass auch bei experimentell erzeugter Infektion mit Staphylokokken das Myocard nicht nur grössere Heerderkrankungen, sondern auch viele kleinere Fleckchen entzündlich-zelliger Bindegewebswucherung enthalten kann.

Die Untersuchung des Herzens hat uns also eine grössere Reihe von Veränderungen kennen gelehrt:

1) Beitrag zur Pathologie der Herzklappenfehler. Deutsches Archiv f. klinische Medicin, Bd. 46, pag. 454.

Die sich ansiedelnden Kokken bedingen die Entstehung von Heerderkrankungen, die durch Nekrose der Muskelfasern in der Umgebung der Pilzkolonie und durch eine daran sich anschliessende zellige Infiltration, Eiterung charakterisirt sind.

Die an die Heerde angrenzende Muskulatur kann eine ausgesprochene fettige Degeneration zeigen. Die Fettentartung kann sich aber auch auf das ganze Myocard, unter Umständen auch ohne alle Kokkenansiedelungen, erstrecken. Sie ist aber dann selten überall gleichmässig, sondern meist in zahlreichen mikroskopisch kleinen Fleckchen stärker entwickelt. Oft ist zwischen diesen die übrige Muskulatur normal beschaffen. Die fettige Degeneration muss in solchen Fällen in Ermangelung localer Ursachen aus der Intoxication des Organismus erklärt werden. Sie hat oft die grösste Aehnlichkeit mit der fleckigen Fettentartung beim Menschen.

Ausser der fettigen Degeneration findet sich, wenn auch erheblich seltener, in der nächsten Umgebung der Abscesse eine Verkalkung der Muskelfasern. Sie kann sich auch mit der Fettentartung combiniren in der Weise, dass die Kalkablagerung direkt an die Eiterung ansehliesst und dass dann weiter aussen die fettige Degeneration folgt. Die Imprägnirung mit Kalksalzen betrifft nur nekrotische Fasern.

Bei Thieren, die längere Zeit nach der Infektion lebten, finden sich fleckweise interstitielle Processe, theils zweifellos als Reste kleinerer Abscesse, theils auch ohne nachweisbare Veranlassung.

III. Die Lungen.

Die Lungen erkranken bei intravenöser Infection mit Staphylokokkus aureus in geringerer Häufigkeit und Ausdehnung als Nieren und Herz. Man hat in ihnen kleinere und grössere gelbe und gelblichweisse Knötchen, zum Theil mit hyperaemischer oder haemorrhagischer Umgebung gefunden. Bonome[1]) hat durch Einbringung von Hollundermarkpartikeln, die mit Staphylokokken

1) Beitrag zum Studium des Lungenbrandes. Deutsche med. Wochenschrift, 1886, pag. 932.

getränkt waren, in eine Vene und durch directe Injection von Emulsionen in die Lungen und in die Trachea nekrotisch-entzündliche Heerderkrankungen erzeugt. Ebenso haben Fleck[1]) und Lähr[2]), die unter meiner Leitung arbeiteten, durch Einspritzung der Kokkenaufschwemmungen in die Trachea umschriebene Entzündungen hervorgerufen und ihre Histologie genauer untersucht. Ich will hier auf die Einzelheiten der Lungenveränderungen nur soweit eingehen, wie es zur Besprechung zweier Versuche erforderlich ist, von denen der erste sich durch die Gegenwart echter haemorrhagischer Infarkte auszeichnet.

61. Versuch. Ein Kaninchen erhielt eine Spritze mit 2% kohlensaurem Natron 4 Stunden vorher hergestellter Aufschwemmung. Nach 14 Tagen war es matt und wurde getödtet. In den Nieren fanden sich ziemlich viele glasigtransparente, etwas vorspringende hirsekorn- bis linsengrosse Heerde. Im Myocard sass auf der rechten Seite nahe der Spitze ein halbstecknadelkopfgrosses gelbes Heerdchen. Die Tricuspidalis war in ganzer Ausdehnung besetzt mit kleinen, meist dicht gedrängten, vielfach zusammenfliessenden feinkörnigen Knötchen, die an einer Stelle eine erbsengrosse, mehrere Millimeter vorspringende unregelmässig-höckrige Masse bildeten. Auf den Sehnenfäden sah man gleichfalls, in directem Anschluss an die Klappenerkrankung, viele Knötchen von gleicher Beschaffenheit.

Die Lungen waren nun in umfangreicher Weise verändert. Die linke Lunge bot ein ganz besonders buntes Aussehen. An der Spitze befand sich ein gleichmässig gelber, fester, stumpfkeilförmiger Heerd, ohne scharfe Grenze gegen das umgebende blasse, in einer breiten Zone atelectatische Lungengewebe. Am unteren vorderen Winkel des Oberlappens fiel ein fester, dunkel blaurother etwa bohnengrosser, nach seiner Consistenz und Farbe typischer haemorrhagischer Infarkt in die Augen, in welchem sich noch wieder ein kleinerer keilförmiger Bezirk durch einen schmalen gelben Saum abgrenzte. Am scharfen Rande des Unterlappens

1) Zur Histologie der acuten Entzündung. Die acute Entzündung der Lunge. Dissert., Bonn, 1886.

2) Ueber den Untergang des Staphylokokkus pyogenes aureus in den durch ihn hervorgerufenen Entzündungsprocessen der Lunge. Dissert., Bonn, 1887.

nahe seiner Spitze sass ein echter keilförmiger, erbsengrosser, rothbrauner Infarkt mit hyperaemisch-atelectatischer Umgebung. Ausserdem am unteren scharfen Rand eine bohnengrosse dunkelbraunrothe, nicht ganz fest infarcirte Parthie, in der sich ein mit einem gelben Saum umgebener keilförmiger Infarkt deutlich abhebt. Die Lunge ist ausserdem versehen mit zahlreichen ecchymotischen Fleckchen, und grösseren Blutungen, die zum Theil ein gelbes Centrum aufweisen, ausserdem noch einigen gelben Abscesschen.

Die linke Lunge war nicht ganz so mannigfaltig. Der Oberlappen war in seiner oberen Hälfte fest verdichtet, die Pleura über dieser Parthie lehmfarben trübe, mit Fibrin belegt. Auf der Schnittfläche war dieser verdichtete Abschnitt blass schmutzig grauroth, durch einen gelben Saum gegen das anstossende Lungengewebe begrenzt. Am unteren scharfen Rand des Oberlappens sass ein erbsengrosser, rothbrauner, keilförmiger Infarkt. Im Unterlappen war am unteren Rande ein unregelmässig keilförmig haemorrhagisch-infarcirter Bezirk. Am stumpfen Rande sah man ausserdem noch einen linsengrossen gelben Heerd mit hyperaemischer Umgebung. Auf dem Durchschnitt bestand dieser Heerd aus zwei Zonen, einer centralen gelbbraunen und einer peripheren weisslich-gelben. Nach dem makroskopischen Aussehen konnte man schliessen, dass hier ein Infarkt vorgelegen hatte, der durch eitrige Infiltration von der Peripherie her eingeschmolzen wurde.

Unter den Veränderungen dieser Lungen sind die haemorrhagischen Infarkte bemerkenswerth, deren experimentelle Erzeugung bei Thieren bisher nur so selten und meist unvollkommen gelungen ist. Sie zeigen unter dem Mikroskop strotzend gefüllte Capillaren und Blutaustritt in die Alveolarlumina. Das ausgetretene Blut ist theils nur für sich vorhanden, theils mit Epithelzellen gemischt. Die Infarkte sind gegen das übrige Lungengewebe durch eine breite, dicht mit zerfallenden und wohl erhaltenen mehrkernigen Leukocyten infiltrirte Zone abgegrenzt, aus welcher offenbar zahlreiche Zellen in den Infarkt einzuwandern im Begriffe sind, da sich die zellige Infiltration in ihn hinein erst allmählich verliert.

Was nun die Genese der Infarkte angeht, so liess sich in dem einen nahe der Spitze des Keiles eine Gruppe von drei dicht

zusammenliegenden und desshalb wahrscheinlich als die Aeste eines grösseren Stammes anzusehenden Gefässen nachweisen, die durch einen mit Zellen äusserst dicht durchsetzten Thrombus verschlossen waren, der sich gegen die Gefässwand nicht mehr scharf absetzte, so dass man nur mit Mühe hier und da noch Andeutungen der Elastica wahrnehmen konnte. Auch die äusseren Wandabschnitte und die Umgebung der Gefässe waren sehr dicht zellig infiltrirt. Die Muskulatur konnte daher nur eben noch als heller Ring erkannt werden. Man wird annehmen dürfen, dass der Verschluss der Gefässe auf einen embolischen Vorgang zurückzuführen ist, für welchen sich in der Erkrankung der Tricuspidalis eine ausreichende Quelle fand. In anderen Infarkten waren verschlossene Gefässe in der Spitze des Keiles nicht mit gleicher Deutlichkeit nachzuweisen, in einem war inmitten des infarcirten Bezirkes eine grössere Arterie durch dicht mit Kokken durchsetzte Gerinnungsmassen verschlossen. Die Umgebung derselben war zunächst nekrotisch und erst an diese Parthie schloss sich ringsum das haemorrhagische Gewebe an. Das Blut in den Gefässen und in den Alveolen bestand überall in den Infarkten aus dichtgedrängten rothen Blutkörperchen, hyaline Thromben waren nicht vorhanden, auch Fibrinabscheidungen liessen sich mit Weigert's Methode nicht nachweisen.

Die ausser den Infarkten noch vorhandenen gelblichen Verdichtungsheerde konnten mit voller Deutlichkeit auf die Gegenwart massenhafter Kokken zurückgeführt werden. Es handelte sich hier um ausgedehnte heerdweise Nekrosen, in deren Bereich das Lungengewebe keine Färbung annahm. Die in den Heerden liegenden grossen Gefässe waren verschlossen durch thrombotische kernarme Massen, die in manchen Schnitten grösstentheils durch Kokken verdrängt waren, in anderen geringere Pilzmengen enthielten. Aber auch kleinere Gefässe waren mit Kokken vollgepfropft und nicht selten waren reichliche blaue Netzwerke sichtbar zu machen, die ganzen, mit Kokken vollgepfropften Capillarsystemen entsprachen. Auch die nekrotischen Heerde grenzten sich durch zellige Infiltration gegen das umgebende Lungengewebe ab.

Der zweite hier anzuschliessende Versuch ist bemerkenswerth wegen der Gegenwart von Fibrinausscheidungen, die den oben für die Niere besprochenen analog waren.

62. Versuch. Bei einem 3 Tage nach der Infection verendeten Thier fand sich ein haselnussgrosser Verdichtungsheerd der rechten Lunge. Er setzte sich zusammen aus einzelnen entzündlich infiltrirten Heerden und einem zwischen ihnen befindlichen oedematösen Gewebe. Nach der Erhärtung in Alkohol und der Weigertschen Färbung war das in den Alveolen der letzteren Abschnitte geronnene Fibrin zum Theil deutlich blau gefärbt. Auffallender aber trat eine intensivere blaue Tinction einzelner und gruppenweise, netzförmig angeordneter Capillaren hervor, die mit einem dichten Netz fädigen Fibrins angefüllt waren. Diese intravasculäre Gerinnung setzte sich auch auf grössere venöse und arterielle Gefässe fort, die theils ganz, theils in ihrem centralen Abschnitte blau gefärbt erscheinen.

IV. Die Milz.

In der Milz werden Heerdveränderungen weit seltener beobachtet, als in den bisher besprochenen Organen. Auf das gelegentliche Vorkommen von Abscessen will ich hier nicht weiter eingehen.

Als auffallendste Veränderung der Gesammtmilz beobachtete ich sehr häufig eine hochgradige pralle Schwellung und dunkelblaurothe Beschaffenheit des Organes, auf dessen Schnittfläche die weiche Pulpa vorquoll. Dieser Zustand ist auch von anderen Beobachtern erwähnt worden und ist uns bei menschlichen Infectionskrankheiten wohlbekannt. Es würde mich zu weit führen, wenn ich auf die verwickelten histologischen Einzelheiten dieser Milzschwellung eingehen wollte. Es sei nur erwähnt, dass ich mit Weigert's Methode meist nur an kleinen Fleckchen eine Fibrinausscheidung in Gefässen nachweisen konnte. Die Beziehung dieser Milzvergrösserung zu Infectionskrankheiten hat die Frage nahegelegt, ob sie von einer Ablagerung der Bacterien in dem Organ abhängig sei. Nun ist es ja gewiss und es soll davon noch die Rede sein, dass die Mikroorganismen sehr zahlreich in der Milz gefunden werden können, aber sie sind doch nicht in allen Fällen so reichlich zugegen, dass die durch sie veranlassten Entzündungsvorgänge zur Erklärung der Milzschwellung ausreich-

ten. Man hat deshalb, wie z. B. Orth[1]), an eine Wirkung der Toxine gedacht. Die Berechtigung dazu ergiebt sich auch aus meinen Experimenten, da ich die Schwellung der Milz auch bei Injection sterilisirter Culturen beobachtet habe. So war sie z. B. in besonders hochgradiger Weise bei dem unter Nr. 7 besprochenen Kaninchen vorhanden, bei welchem sich in den Nierengefässen eine ausgebreitete Fibringerinnung fand. Ich war einigermaassen überrascht, in der Milz die gleiche Erscheinung nicht anzutreffen.

Eine etwas ausführlichere Erörterung erfordert nun noch eine Beobachtung:

63. Versuch. Ein 3 Tage nach der Infection verendetes Kaninchen zeigte ausser Nieren- und Herzveränderungen eine erhebliche Milzschwellung. Auf der dunkelblaurothen Oberfläche hoben sich 4 etwa linsengrosse, leicht prominirende, graurothe Stellen ab, die von derberer Beschaffenheit waren, als die übrige Milzsubstanz und sich keilförmig in das Organ hineinerstreckten. Diese verhältnissmässig blutarmen Infarkte boten nun ein bemerkenswerthes histologisches Verhalten. Die in ihnen verlaufenden Blutgefässe traten im ungefärbten Pärparat als breite, verzweigte helle Stränge hervor. Sie waren verschlossen durch eine thrombotische Masse, die theils, und zwar besonders in den centralen Abschnitten, trübfeinkörnig, theils aus einem Netzwerke glänzender Balken zusammengesetzt erschien und dann eine überraschende Aehnlichkeit mit einer diphtheritischen Membran darbot. In dieser thrombotischen Ausfüllung sah man am ungefärbten Präparat nur undeutlich, am gefärbten dagegen sehr klar und zahlreich hervortretende äusserst mannichfaltig gestaltete, vor Allem lang ausgezogene Kerne. An der Peripherie der Infarkte gingen die thrombosirten Gefässe allmählich in solche über, die noch Blut enthielten, welches aber aussergewöhnlich reich an weissen Elementen war. Die homogene und feinkörnigtrübe Beschaffenheit der thrombotischen Massen liess von einem Gehalt an Fibrin nichts erkennen. Desto deutlicher trat es in den nach Weigert gefärbten Präparaten hervor. Die Blutgefässe erschienen jetzt als breite blaue Stränge, deren Fibrinfäden bald sehr dicht zu-

1) Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. I, pag. 107.

sammengedrängt waren, bald ein lockeres Filzwerk bildeten. Das zwischen den Gefässen liegende Gewebe bot keine Abweichung, insbesondere keine nekrotischen Veränderungen. Kokken waren nicht aufzufinden. Die Thrombosirung darf daher wohl auf die Einwirkung der Toxine bezogen werden und es ist nicht unwahrscheinlich, dass auch bei anderen Infectionskrankheiten auf ähnlichem Wege anaemische Infarkte entstehen können.

V. Das Knochenmark.

Die Veränderungen des Knochenmarkes während der Infection mit Staphylokokken bestehen, abgesehen von den hier nicht weiter zu besprechenden Heerderkrankungen, in einer allmählichen, besonders am Femur bequem zu verfolgenden Umwandlung des Fettmarkes in lymphoides Mark. Bei Thieren, die nach Wochen der Krankheit erlegen sind, finden wir nur noch spärliche und kleine Fettzellen, in vielen Fällen sind sie ganz verschwunden. Ihre Stelle haben die entsprechend vermehrten lymphoiden Zellen eingenommen.

Das Knochenmark sieht makroskopisch meist blasser aus, als unter normalen Verhältnissen und ist weniger cohärent, oft nahezu breiig. In einem besonders ausgeprägten Falle hatte es eine schmutzig hellgraubräunliche Farbe mit einem leichten Stich in's Grünliche. Der häufig beobachtete bräunliche Ton ist bedingt durch eine freilich nicht immer deutlich vorhandene Ablagerung eines gelben Pigmentes, welches in kleinen an Zellen gebundenen Häufchen das Mark in einer bei normalen Thieren nicht beobachteten Ausdehnung durchsetzt. Im Zusammenhang damit mag erwähnt sein, dass ich nach langsam verlaufener Infection auch in der Milz und Leber ganz aussergewöhnlich reichliche Mengen eines eisenhaltigen Pigmentes aufgefunden habe.

Die lymphoide Veränderung des Knochenmarkes ist eine uns von den menschlichen Infectionskrankheiten her wohlbekannte Erscheinung. Ich habe auf ihr Vorkommen auch bei den Schimmelpilzerkrankungen[1]) hingewiesen und sie in Zusammenhang ge-

1) Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. Monogr. Bonn, Max Cohen, 1887.

bracht mit der damals beschriebenen Leukocytose. Auch bei der Infection mit Staphylokokken beobachten wir bekanntlich eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen. Ich habe sie in einzelnen Fällen ausserordentlich hochgradig werden sehen. Die Beziehung der Leukocyten zu den Veränderungen des Knochenmarkes liegt darin, dass wir in ihnen eine der wichtigsten Quellen für die Bildung der Blutkörperchen sehen müssen[1]).

---

1) Während der Drucklegung dieser Arbeit erschien die Mittheilung von Lannelongue und Achard (Annales de l'institut Pasteur 1891 Nr. 4): „Experimentelle Studien über Osteomyelitis durch Staphylokokken und Streptokokken". Die Verfasser beschäftigen sich hauptsächlich mit den Veränderungen des Knochensystems, erörtern aber bei der Schilderung ihrer mit dem Staphylokokkus aureus angestellten Experimente in Kürze auch die durch ihn hervorgerufenen Veränderungen innerer Organe. Als bemerkenswerth mag hier hervorgehoben werden, dass Verfasser in Uebereinstimmung mit meinen Beobachtungen, im Allgemeinen keine fettige Degeneration der Nieren sahen, dass sie ferner auf das Fehlen der gleichen Entartung in der Leber Nachdruck legen, während sie doch beim Menschen so häufig beobachtet wird. Im Anschluss hieran will ich aber erwähnen, dass ich zwar eine fettige Degeneration der Leber für gewöhnlich gleichfalls vermisste, dass sie mir indess vereinzelt vorgekommen ist. So sah ich sie bei einem zwei Tage nach der Infection verendeten Thiere hauptsächlich im Centrum der Acini ausgesprochen. Die Leberzellen enthielten dichtgedrängte kleine Fetttröpfchen. Von den beim Menschen gewohnten Verhältnissen wich aber die Veränderung dadurch ab, dass einmal die Fetttröpfchen häufig nur in den äussersten Theilen der Zellen lagen, das Innere ganz frei liessen, dass zweitens auch in den übrigen Abschnitten der Acini zerstreut einzelne Zellen für sich hochgradig fertig entartet waren, während die angrenzenden völlig normal erschienen.

Auch die kürzlich erschienene Arbeit von Faulhaber (Bacterien in den Nieren bei acuten Infectionskrankheiten, Ziegler's Beiträge Bd. X Heft 2) mag hier noch Erwähnung finden, obgleich sie sich nicht mit dem Staphylokokkus beschäftigt. Verf. stimmt nämlich der von mir geäusserten Anschauung bei, dass die entzündlichen Veränderungen der Nieren bei acuten Infectionskrankheiten durch die Gegenwart der Bacterien verursacht seien (vergl. Seite 38).

D. Die Wirkungsweise des Staphylokokkus pyogenes aureus.

Die Wirkung des Staphylokokkus pyogenes aureus kann nicht lediglich auf mechanische Verhältnisse bezogen werden. In vielen Fällen kann allerdings die Vermehrung der Kokken einen ausserordentlich hohen Grad annehmen. Man trifft z. B. in der Marksubstanz der Niere oft so zahlreiche und umfängliche radiär gestellte Colonien an, dass die Hälfte der Substanz des Markes und mehr als die Hälfte von ihnen eingenommen wird und dass daraus nothwendig eine erhebliche Störung des Blutumlaufes und des Secretabflusses resultiren muss. Auch in der Nierenrinde, auf den Herzklappen u. s. w. kann gelegentlich die Menge der Kokken eine ausserordentlich grosse werden. In den meisten Fällen aber und besonders in den chronisch verlaufenden Infectionen ist die Grösse und Zahl der Kokkenhaufen nicht ausreichend, um aus ihrer mechanischen Wirkung eine Erklärung des tödtlichen Ausgangs ableiten zu können.

In den meisten Fällen ferner, in denen der Tod erst nach mehreren Tagen erfolgt, kann man auch die um die Colonien entstandenen Entzündungsprozesse für sich allein nicht verantwortlich machen. Denn wenn auch in den Heerden das früher vorhandene Gewebe völlig zerstört ist, so findet man doch in solchen Fällen oft nur so vereinzelte, spärliche kleine Heerde in den Nieren, dass der durch sie bedingte Verlust an functioneller Substanz allein ein Verständniss für den letalen Ablauf der Erkrankung nicht eröffnet.

Es muss also noch etwas Anderes hinzukommen, was uns die tödtliche Wirkung des Staphylokokkus erklären kann. Es dürfte denn auch heute, nachdem wir von Allem durch Briegers

zahlreiche bekannte Arbeiten die Bedeutung von Toxinen für die Infectionskrankheiten überhaupt kennen gelernt haben, kaum noch von irgend einer Seite bezweifelt werden und wird meist ausdrücklich hervorgehoben, dass giftig wirkende Substanzen, welche bei der Entwicklung der Kokken im Körper durch ihre Lebensthätigkeit gebildet werden, in erster Linie für die Allgemeinerkrankung des Körpers beschuldigt werden müssen.

Wir wollen zunächst die bisher bereits bekannt gewordenen Erscheinungen zusammenstellen, welche geeignet sind, diese Anschauung zu stützen und im Anschluss daran die aus meinen Untersuchungen resultirenden Gründe aufführen.

Die von den Kokkenkolonien ausgehende Wirkung giftiger Substanzen kann einmal aus der anatomischen Beschaffenheit der umgebenden Gewebe erschlossen werden. Sind diese nicht nur in der nächsten Nachbarschaft, sondern in grosser Ausdehnung regressiv verändert, so lässt sich das am besten aus einer Durchtränkung mit giftigen Produkten erklären. Es ist denn auch von vielen Seiten über mehr oder weniger umfangreiche nekrotische Veränderungen derselben berichtet worden, wie an einigen Beispielen gezeigt werden mag. Ueber Nekrose der Cornea in der Umgebung der durch Einstich in dieselbe eingebrachten Kokken machten Hess[1]), Jacobs[2]) und Cattani[3]) Mittheilung. Sie ist durch den Mangel jeglicher Kernfärbung ausgezeichnet, kann die ganze Dicke der Hornhaut einnehmen und nach Cattani ringsum bis zu ihrem Rande sich ausdehnen. In der Niere sahen Bonome[4]) und Haasler[5]) die gleiche Erscheinung, die sich oft über die Breite mehrerer Harnkanälchen erstreckte. Nekrose der Herzmuskulatur beschrieben Pfeiffer[6]) und ich[7]). Nicht so deutlich kommt dieselbe regressive Um-

1) Weitere Untersuchungen zur Phagocytenlehre. Virch. Archiv, Band 110.

2) Die acute Entzündung der Cornea. Inaugural-Dissertation, Bonn, 1887.

3) Ueber die Reaction der Gewebe auf specifische Reize. Zingler's Beitr. Bd. VII, pag. 171.

4) Contribuzione allo studio degli stafilococchi piogeni. Instituto di Anatomia Patologica di Torino, 1886.

5) Die acute Entzündung der Niere. Inaug.-Diss., Bonn, 1887.

6) Die acute Entzündung des Herzens. Inaug.-Diss., Bonn, 1887.

7) Experimentelle Myo- und Endocarditis. Fortschr. d. Med. 1886. 1.

wandlung im Unterhautzellgewebe zur Beobachtung. Baumgarten[1]) hat im Gegensatz zu Ogston[2]), der für die gewöhnlichen Eiterungsprozesse von Nekrose gesprochen hatte, bei experimentell hervorgerufenen Eiterungen keine Nekrose wahrgenommen. Nun ist aber gerade die Haut wenig zum Nachweise derselben geeignet, theils vielleicht, weil sie weniger empfindlich ist, theils aus Gründen, die weiter unten besprochen werden sollen. Trotzdem habe ich nicht ganz selten auch im Unterhautzellgewebe um die Kokkenhaufen nekrotische Veränderungen zuweilen in grösserer Ausdehnung gesehen, und auch Dubler spricht sich in gleichem Sinne aus. Endlich sind nekrotische Veränderungen auch bei Ansiedelung der Kokken in den Lungen beschrieben worden. So sah Bonome[3]) nach Einspritzung von Hollundermarkpartikeln, die mit Staphylokokkenkulturen getränkt waren, in einer Vene nekrotische Infarkte entstehen.

Wenn nun die Staphylokokken wirklich giftige Substanzen produziren, so müssen unter ihrer Einwirkung gelegentlich auch acute Intoxicationen beobachtet werden. In der That wird Derartiges nicht selten angegeben. So theilte Lübbert (l. c.) mit, dass der Tod unter Umständen schon wenige Stunden nach der Infection erfolgen kann, und ich selbst[4]) habe früher das Gleiche beobachtet.

Man wird aber ferner bei weniger acut verlaufenden Infectionen auch parenchymatöse Degenerationen innerer Organe auffinden können. Die experimentellen Untersuchungen haben freilich bisher darüber nur wenig ergeben. Ich selbst habe erwähnt (Myo- und Endocarditis), dass ich in der Umgebung der Herzheerde Einlagerung von Fetttröpfchen in die Muskelfasern gesehen habe, und Lübbert giebt kurz an, dass seine Befunde damit übereinstimmen. Beim Menschen aber sind uns solche Veränderungen besser bekannt, wie Hahn[5]) zuletzt hervorgehoben und durch neue Beobachtungen illustrirt hat. Er

1) Lehrbuch der pathologischen Mykologie.

2) Ueber Abscesse. Archiv f. klin. Chirurgie, 1880, XXV.

3) Beitrag zum Studium des Lungenbrandes. Deutsche med. Wochenschrift, 1886, pag. 932.

4) Deutsche med. Wochenschrift, 1884, pag. 682.

5) Zur Leichendiagnose der septischen und pyämischen Processe. Virchow's Archiv, Bd. 123, pag. 1.

fand z. B. in einem Falle von Phlegmone des Scrotums, die durch Staphylokokken und Streptokokken verursacht war, ohne dass diese in inneren Organen, ausser in sehr geringer Menge in der Milz, nachgewiesen werden konnten, fettige Degeneration des Herzmuskels.

Noch beweisender in unserem Sinne ist aber natürlich die toxische oder entzündungserregende Wirkung sterilisirter Culturen. Hierüber liegen viele Mittheilungen vor, aus denen nur das Wichtigste kurz angeführt werden soll.

Auf intravenösem Wege brachte Rinne[1]) durch Kochen sterilisirte Aureusculturen zur Anwendung. Er injicirte bei Kaninchen bis zu 4, bei Hunden bis zu 14 ccm. Die Thiere boten nicht immer Krankheitserscheinungen, oft aber Somnolenz, Diarrhoe, Collaps. Bei stärkeren Dosen verendeten sie unter diesen Erscheinungen.

In grösserer Zahl sind Versuche mit subcutaner Einspritzung angestellt worden. Es hat sich ergeben, dass auf diesem Wege Eiterungsprozesse bei Kaninchen viel schwerer hervorgerufen werden können, als bei Hunden. Denn während Dubler[2]) auch bei ersteren durch Injection grosser Mengen eine pyogene Wirkung constatiren konnte, gelang es Grawitz und de Bary[3]), Steinhaus[4]) und Kronacher[5]) bei einfacher Einspritzung unter die Haut nicht, Eiterung hervorzurufen. Erfolgte dagegen die Einverleibung der Substrate in Glasröhrchen, die später subcutan zerbrochen wurden, so trat in den Versuchen von Steinhaus und Scheuerlen[6]) die eitererregende Eigenschaft zu Tage. Bei Hunden hatten Grawitz und de Bary,

---

1) Ueber den Eiterungsprocess und seine Metastasen. Archiv f. Chirurgie, Bd. 39.

2) Ein Beitrag zur Lehre von der Eiterung. Habilitationsschrift, Basel 1890.

3) Ueber die Ursachen der subcutanen Entzündung und Eiterung. Virchow's Archiv, Bd. 108.

4) Die Aetiologie der acuten Eiterungen. Monogr. 1889.

5) Die Aetiologie und das Wesen der acuten eitrigen Entzündung. Monogr. 1891.

6) Weitere Untersuchungen über die Entstehung der Eiterung. Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 36.

Janowski[1]), Steinhaus und Christmas[2]) positive Ergebnisse. Jedoch war hier im Allgemeinen die Einspritzung grosser Mengen erforderlich, eine Bedingung, auf deren Bedeutung wir weiter unten zurückkommen.

Bei den Bestrebungen, die Wirkung der Staphylokokken auf giftige Umsatzprodukte zurückzuführen, musste man naturgemäss auch dahin kommen, die Reindarstellung des wirksamen Agens zu versuchen.

Es gelang Leber[3]), durch wässrige und alkoholische Extraction von Culturen des Staphylokokkus einen krystallinischen Körper darzustellen, den er Phlogosin nannte und der in minimalen Quantitäten im Stande war, Entzündung mit Nekrose und Eiterung hervorzurufen.

Weiterhin gewannen nach einem besonderen Verfahren Brieger und C. Fränkel[4]) wie aus den Culturen anderer pathogener Bacterienarten, so auch aus denen des Staphylokokkus pyogenes aureus einen eiweissartigen Körper, ein Toxalbumin, welches Kaninchen und Meerschweinchen in wenigen Tagen, zuweilen schon nach 24 Stunden tödtete. Es entstand heftige Entzündung mit Nekrose und eitriger Einschmelzung. Die dargestellte Substanz zeichnete sich durch eine sehr geringe Resistenz gegen höhere Temperaturen aus; sie verlor ihre Giftigkeit bei Erwärmung über 60°.

Demgegenüber ist es von Interesse, dass nach den Untersuchungen von Buchner[5]) die Staphylokokken auch pyogene Substanzen enthalten, die eine Erhitzung vertragen. Er stellte aus den von den flüssigen Culturbestandtheilen befreiten Bacterien, also nur aus ihrer eigenen Substanz, und zwar zunächst bei den Friedländer'schen Pneumoniebacillen, später u. A. auch bei

1) Ueber die Ursachen der acuten Eiterung. Ziegler's Beitr., Bd. VI, pag. 225.

2) Recherches expérimentales sur la suppuration. Annales de l'institut Pasteur, 1889, 9.

3) Ueber die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. Fortschr. d. Med., 1888.

4) Untersuchungen über Bacteriengifte. Berl. klin. Woch., 1890, No. 11 und 12.

5) a) Ueber pyogene Stoffe in der Bacterienzelle. ib. No. 30.

b) Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. No. 47.

dem Staphylokokkus, ein Proteïn dar, dessen subcutane Einspritzung die Ansammlung von Eiterkörperchen und dessen Einführung in Glasröhrchen die Bildung von Eiterpfröpfen in den Oeffnungen derselben zur Folge hatte. Buchner folgert daraus mit vollem Recht, dass auch die im Inneren der Gewebe abgestorbenen Bacterien deshalb nicht ohne Weiteres als unschädlich betrachtet werden können, dass vielmehr bei ihrer Auflösung die frei werdenden Proteïne heftige entzündungserregende Wirkung haben müssen. Darauf beruht ja zum Theil die Wirkung sterilisirter Culturen. Wir haben demnach, so viel wir bis jetzt wissen, zwei Formen von giftigen Bacterienprodukten zu unterscheiden, nämlich einmal solche, die ausserhalb der Mikroben gebildet oder wenigstens von ihnen ausgeschieden werden und bei einer Temperatur über 60 ° zu Grunde gehen, und andererseits solche, die einen Bestandtheil des Bacterienkörpers bilden und vielleicht nicht eher frei werden, als bis die Zelle abgestorben ist und zerfällt.

Was nun meine eigenen Beobachtungen über die Giftwirkung der Staphylokokken angeht, so kann ich mit Bezug auf die nekrotisirende Wirkung derselben auf die oben für die Niere, das Myocard und die Lunge mitgetheilten Befunde verweisen.

Für die Allgemeinintoxication kann ich mich ferner auf die mit Hülfe der Carmininjectionen an der Niere angestellten Secretionsversuche berufen, aus denen hervorgeht, dass ohne Gegenwart von Kokken eine theilweise bis zur Nekrose fortschreitende Schädigung des Nierengewebes erfolgen kann. Ebenso beweisend waren in gleicher Richtung die Beobachtungen über die ausgedehnten fettigen Degenerationen des Herzmuskels, die zwar gewöhnlich in Form von Fleckchen auftraten, aber niemals auf die Anwesenheit von Kokken in diesen zurückgeführt werden konnten.

Etwas genauer aber muss ich hier auf die acuten Intoxicationen durch lebende und sterilisirte Culturen eingehen. Bei Anwendung virulenter Kokken in deutlich trüben Aufschwemmungen tritt unter Umständen der Tod schon im Verlauf des ersten Tages ein. Da eine zur Erklärung des letalen Ausganges ausreichende Vermehrung der Kokken im Körper so frühzeitig nicht erfolgt, bleibt nur die Annahme einer Vergiftung übrig, auf deren Eintritt doch wohl auch die oben beschriebenen

Fibrinthrombosen der Nierengefässe, insbesondere der Glomeruli bezogen werden müssen.

Zahlreiche Untersuchungen stellte ich sodann über die Wirkung sterilisirter Culturen bei intravenöser und subcutaner Einspritzung an. Die Anwendung der ersteren Infectionsmethode giebt je nach der Menge des injicirten Materiales und natürlich auch nach der Grösse der benutzten Thiere sehr wechselnde Resultate. Ich stellte mir aus virulenten Agarculturen milchig trübe Emulsionen her, die ich theils durch Kochen, theils durch mehrstündiges Erwärmen auf 55—60° sterilisirte. Es kam mir im letzteren Falle darauf an, die von Brieger und Fränkel nachgewiesenen Toxalbumine intact zu erhalten, kann jedoch vorausschicken, dass ich einen prägnanten Unterschied zwischen den beiden auf verschiedene Weise abgetödteten Culturen nicht bemerkt habe. Dieser im ersten Augenblick auffallende Umstand kann bei genauerer Ueberlegung nicht befremden, da ja aus den Untersuchungen Buchner's auch die Giftigkeit durch Kochen sterilisirter Culturen hervorgeht und man höchstens annehmen könnte, dass die bei 55—60° getödteten Emulsionen giftiger seien als die anderen. Ich halte es nach meinen Beobachtungen immerhin für wahrscheinlich, dass Letzteres der Fall ist, verfüge aber nicht über ausreichende vergleichende Experimente.

Im Allgemeinen sind nun, wie auch aus den Mittheilungen von Rinne (s. o.) hervorgeht, grössere Mengen der sterilisirten Aufschwemmungen erforderlich, um eine deutliche Erkrankung der Thiere hervorzurufen. Ich führe eine Reihe von Versuchen an und zwar zunächst solche, in denen die Thiere längere Zeit am Leben blieben, um dann zu Versuchen über die Möglichkeit einer Immunisirung benutzt zu werden.

64. Versuch. Ein Kaninchen mittlerer Grösse erhielt acht Spritzen sterilisirter Emulsion. Es war zwei Tage darauf völlig munter und wurde anderweitig verwendet.

65. Versuch. Zwei mittelgrosse Kaninchen erhalten je sechs Spritzen steriler Culturen. Sie sind 15 Tage später noch völlig kräftig und werden mit geringen Mengen virulenter Staphylokokken inficirt.

66. Versuch. Einem Kaninchen werden in eine Ohrvene 4 ccm bei 55—60° sterilisirter Emulsion injicirt. Es bleibt munter, bis es acht Tage später mit den beiden vorhergehenden Thieren zusammen anderweitig benutzt wird.

67. Versuch. Zwei weisse Kaninchen bekommen je zwei Spritzen durch Kochen getödteter Culturaufschwemmungen und werden fünf Tage später, noch ganz gesund, zu anderen Versuchen verwerthet.

68. Versuch. Einem weissen Thier werden drei Spritzen bei 55—60° sterilisirter Cultur intravenös einverleibt. Acht Tage später ist es noch völlig munter.

69. Versuch. Ein mittleres weisses Thier erhält zwei Spritzen einer ganz besonders dichten sterilisirten Emulsion. Es zeigt gleich nachher, wie auch einige der vorher aufgeführten Thiere und wie auch Rinne gesehen hat, verschiedene Intoxicationserscheinungen. Das Thier ist zunächst unruhig, um dann in einen somnolenten Zustand zu verfallen. Die Athmung ist erheblich beschleunigt und flach. Es erfolgt eine reichliche Defaecation und Harnentleerung. Allmählich verschwinden alle diese Symptome, das Kaninchen wird wieder anscheinend völlig munter, verendet aber einen Monat später ohne makroskopisch sichtbare Organveränderungen.

Diese Versuche lehren demnach, dass auch grössere Mengen von sterilisirten Emulsionen der Staphylokokkencultur en intravenös einverleibt werden können, ohne acute Vergiftung herbeizuführen. Offenbar kann die Ausscheidung der eingeführten Substanzen so rasch erfolgen, dass die zunächst auftretenden Krankheitserscheinungen überwunden werden.

Anders gestaltete sich der Verlauf in den folgenden Experimenten.

70. Versuch. Ein kleines weisses Kaninchen bekommt 5 Spritzen sterilisirter Emulsion intravenös und wird am anderen Morgen todt gefunden. Irgend eine Organveränderung war mit dem Mikroskop nicht nachweisbar.

71. Versuch. Das Kaninchen wurde gleichzeitig mit dem

von Versuch 65 injicirt. Während das letztere aber nach Einführung von 4 ccm am Leben blieb, ging das andere nach 7 ccm zu Grunde. Es zeigte gleich nach der Injection die unter Versuch 68 angeführten Intoxicationserscheinungen, erholte sich allmählich, aber nicht vollständig und verendete in der folgenden Nacht. Die Section ergab keine deutliche Organveränderung, insbesondere keine sicher nachweisbare fettige Degeneration des Herzens. In den Glomeruluskapseln und den Harnkanälchen wurde nach der Alkoholhärtung etwas Eiweiss nachgewiesen.

72. Versuch. Ein Kaninchen bekam zugleich mit dem unter Nr. 67 erwähnten Thier, welches 3 ccm der sterilisirten Aufschwemmung vertrug, 6 Spritzen derselben Emulsion und zeigte gleich darauf die beschriebenen Vergiftungssymptome, von denen es sich anscheinend erholte. Es ging aber in der folgenden Nacht zu Grunde. Makroskopisch liessen sich Organveränderungen nicht erkennen. Dagegen fand sich bei Untersuchung der Niere die oben genauer geschilderte Nekrose einzelner Harnkanälchenabschnitte, wenn auch nicht ganz so ausgedehnt wie dort. Im Lumen der Glomeruluskapseln und Harnkanälchen gerann durch die Alkoholerhärtung etwas mehr Eiweiss als im vorigen Versuch.

73. Versuch. Ein mittelgrosses Thier erhielt Nachmittags 3 Uhr 6 Spritzen durch Kochen sterilisirter Emulsion intravenös. Am anderen Morgen war es nahezu todt. Es fand sich eine trübe Schwellung der Nieren, die Glomeruli traten als dunkelrothe Körnchen hervor. Die Muskulatur des Herzens war von kleinen Ecchymosen durchsetzt, desgleichen war die gesammte Darmwand bis zur Spitze des processus vermiformis aussen und innen mit grösseren Haemorrhagien versehen und die Wand der Harnblase fast gleichmässig blutig unterlaufen. Die Milz erschien beträchtlich vergrössert, prall, dunkelblauroth, Lunge, Leber und Knochenmark waren makroskopisch intact. Dieser Versuch wurde bereits unter Nr. 7, so weit es die Niere anging, besprochen. Es handelte sich um die ausgedehnte Fibrinthrombose der Nierengefässe, vor Allem der Glomeruli. Auffallend war es nun, dass ähnliche Gerinnungsvorgänge in den Gefässen anderer Organe nicht gefunden wurden. Es zeigt dieser Umstand sehr deutlich, wie ge-

rade die Niere den hauptsächlichsten Angriffspunkt für die Toxine bildet.

74. Versuch. Dieser Versuch ist besonders geeignet, den Unterschied in der Wirkung kleinerer und grösserer Menge sterilisirter Cultur zu zeigen. Das kleine Kaninchen erhielt zunächst 0,5 ccm der auf das Dreifache mit Wasser verdünnten Emulsion und nachdem es sich 6 Tage unverändert wohl befunden hatte, 3 ccm der unverdünnten Aufschwemmung. Es verendete in der folgenden Nacht. Hier fand sich eine schwache fettige Degeneration der Herzmuskulatur.

Aus dieser letzten Reihe von Versuchen geht also hervor, dass sterilisirte Culturen intensive Giftwirkungen entfalten können und dass die Intensität der Wirkung, wie nicht anders zu erwarten, wesentlich von der Menge der injicirten Emulsion abhängig ist. Der Grund für den tödtlichen Ausgang lässt sich durch die Section nicht immer nachweisen. Heerderkrankungen habe ich nicht auffinden können, wenn auch von vorneherein nicht in Abrede gestellt werden kann, dass die embolische Verschleppung grösserer, fest zusammenhängender Haufen abgetödteter Kokken umschriebene Entzündungsheerde bedingen kann. Aus diesem Gesichtspunkte kann man auch die Resultate Pasteur's[1]) verstehen, der bei intravenöser Einspritzung sterilisirter Culturen eines eitererregenden Mikroorganismus metastatische Abscesse beobachtete. Die von mir nachgewiesenen Veränderungen sind degenerativer Natur, theils Fettentartung des Herzmuskels, theils nekrotische Vorgänge der Nieren, in denen ausserdem ein Austritt von Eiweiss durch die Glomeruli zu Stande kommt. Ausser den Degenerationen spielen dann noch thrombotische Vorgänge in den Nieren eine Rolle. In den Fällen sehr rasch verlaufener Intoxication kann man keine histologischen Veränderungen auffinden. Ob hier nun der Tod auch durch feinere, eben beginnende, mit unseren Hülfsmitteln noch nicht nachweisbare Abnormitäten des Herzens, der Nieren etc. eintritt, oder ob Einwirkun-

1) La théorie des germes etc. Bulletin de l'Académie de médecine 1878.

gen der Gifte auf die nervösen Centralorgane in Betracht kommen, habe ich unentschieden gelassen.

Die bisher benutzten sterilisirten Aufschwemmungen wurden nun auch zu subcutanen Injectionen verwandt. Den früheren Beobachtern war es, wie bereits angeführt wurde, meist nicht gelungen, bei Kaninchen auf diesem Wege Eiterung zu erzeugen. Nur bei Einspritzung grosser Quantitäten (Dubler) und bei Einführung der Culturen in Glasröhrchen wurden positive Ergebnisse gewonnen. Auch meine Experimente fielen zu einem kleinen Theil negativ aus. Gewöhnlich aber sah ich Eiterung eintreten und zwar um so deutlicher, je mehr ich einspritzte. Ich benutzte aber nicht die Haut des Rumpfes, sondern die der Ohren und zwar auf ihrer Aussenfläche. In dieser Versuchsanordnung glaube ich aus gleich zu erörternden Gründen die Ursache für den positiven Ausfall der Versuche finden zu sollen.

E. Die Bedeutung einer Allgemeinvergiftung des Organismus, einer künstlichen Vermehrung der im Körper vorhandenen giftigen Umsatzprodukte und einer raschen Resorption der Toxine für das Verhalten der Localerkrankungen.

Aus den Darlegungen über die pathologisch-anatomischen Veränderungen im Verein mit den Untersuchungen über die Wirkung sterilisirter Culturen haben wir die Ueberzeugung gewonnen, dass die bei der Wucherung des Staphylokokkus pyogenes gebildeten giftigen Produkte von grösster Bedeutung für den Verlauf der Infection sind. Es handelt sich dabei nicht sowohl um die von den Kokken ausserhalb des Körpers gebildeten und mit ihnen zugleich injicirten, als vielmehr hauptsächlich um die im Organismus producirten Gifte, wie zunächst an der Hand einiger Versuche gezeigt werden soll.

Von Buchner (l. c.) wurde bereits dargelegt, dass die Bacterien, wenn man sie aus einer Emulsion hat absetzen lassen, und dadurch von den gelösten Umsatzprodukten getrennt hat, ihre pyogene Eigenschaft nicht verloren haben. Ich bin bei meinem Versuch in anderer Weise vorgegangen, da mir bei den Staphylokokken das von Buchner angewandte Verfahren nicht gelingen wollte. Die von der Oberfläche des Agar-Agar mit einem sterilisirten Messerchen zusammengekratzte Cultur wurde in einer deutlich gelben Schicht auf ein Leinwandläppchen oder auf Fliesspapier aufgestrichen. Das Läppchen und das Papier wurde darauf in Form eines Filters zusammengelegt und zwar so, dass die Cultur sich in der Spitze desselben befand. Nachdem ich sodann das Filter in einen Trichter eingebracht hatte, goss ich langsam Wasser hinein und liess es $^1/_2$—1 Stunde lang hindurchlaufen,

wobei ich, um ein zu rasches Ablaufen zu verhüten, in das Ablaufrohr des Trichters etwas Watte einpresste. Wenn man darauf achtet, dass das Wasser nicht in zu lebhafte Bewegung geräth, so bleibt der grösste Theil oder wenigstens eine ausreichende Menge der Cultur auf dem Filter zurück, während ein anderer Theil sich allmählich ablöst. Die ursprünglich deutlich gelbe Farbe der Kokkenmasse verblasst während der Wasserspülung etwas. Man darf wohl annehmen, dass auf diese Weise alle ausserhalb des Zellleibes der Staphylokokken befindlichen gelösten Substanzen, oder dass wenigstens die grösste Menge derselben aus der Culturmasse entfernt werden.

Die Wirkung der so behandelten Culturen ergiebt sich aus den folgenden Beispielen.

75. Versuch. Ein kleines Kaninchen erhielt einen Cubikcentimeter einer leicht getrübten, mit filtrirten Kokken hergestellten Emulsion. Es verendete nach 5 Tagen mit Heerden der Nieren und des Herzens und mit fettiger Degeneration des letzteren.

76. Versuch. Ein mittelgrosses Thier bekam eine Spritze trüber Emulsion. Es wurde am anderen Morgen todt gefunden und wies kleinfleckige fettige Entartung des Myocards und beginnende Heerdbildung der Nieren auf.

77. Versuch. Einem kräftigen Kaninchen wird ein Cubikcentimeter einer trüben filtrirten Emulsion eingespritzt. Es verendete 4 Tage später mit sehr zahlreichen Heerdchen der Nieren und des Herzens.

Es ergiebt sich demnach, dass die Entfernung der etwa vorhandenen ausserhalb des Kokkenkörpers befindlichen giftigen Produkte auf den Verlauf der Infection keinen merkbaren Einfluss hat.

Es verdient aber noch ein anderer Punkt Berücksichtigung: Kronacher[1]) hat angegeben, dass ein Unterschied existire zwischen den in flüssigem Substrat und den auf trockenen Oberflächen cultivirten Kokken. Die ersteren sollen wegen der Beimengung reichlicherer Umsatzprodukte virulenter sein. In einer

1) l. c.

Hinsicht ist das richtig, insofern nämlich, als bei länger fortgesetzter Umzüchtung die auf relativ trockenen Nährböden gewachsenen Kokken eine raschere Einbusse ihrer Virulenz erleiden, als die anderen. Man kann nun aber die trockene und feuchte Züchtung in demselben Reagenzrohr combiniren, wenn man Agarröhrchen benutzt, in denen grössere Mengen von Condensationswasser abgeschieden sind. In den senkrecht gestellten Röhrchen wachsen dann die Kokken unten in flüssigem Substrat, oben auf relativ trockenem Boden. Ich habe hier aber deutliche Virulenzunterschiede nicht auffinden können.

Wenn nun die von den Kokken im Körper selbst gebildeten Gifte die Erkrankung in maassgebender Weise verstärken, so ergiebt sich andererseits die Frage, ob die Schädigung des Gesammtorganismus wiederum einen Einfluss auf den Ablauf der Lokalerkrankung ausübt. Da wir nun nicht mehr auf dem Standpunkt stehen, dass die Anhäufung der Stoffwechselprodukte im Organismus so erheblich werden kann, dass die Kokken, wie im Reagenzcylinder, in den von ihnen selbst gelieferten Substanzen ersticken, so wird, man mag sich über den Untergang der Bacterien im Körper eine Vorstellung machen, wie man will, doch nicht geleugnet werden können, dass die Allgemeinerkrankung den Organismus nicht fähiger, sondern wahrscheinlich im Gegentheil weniger geeignet macht, den Einflüssen der Bacterien zu widerstehen und sie eventuell zu vernichten. Es handelt sich ja stets um deletäre grössere, nicht aber nur um minimale Giftmengen, denen man etwa eine immunisirende Wirkung zuschreiben könnte.

Es kam mir nun zunächst darauf an, festzustellen, ob eine künstliche Vermehrung der im Körper vorhandenen Giftmengen die Ansiedelung der Kokken und ihre Vermehrung begünstigt. Dass dem so ist, lehren folgende Experimente:

78. Versuch. Ein Kaninchen erhält 6 ccm verdünnter sterilisirter Emulsion mit Zusatz sehr geringer Mengen von lebenden Kokken, ein Controllthier dieselbe Quantität von Kokken in 6 ccm Wasser. Während nun das Controllthier nach 24 Stunden ganz munter war (und während, wie nebenbe bemerkt sein mag, ein drittes Thier nach Einspritzung von gleichfalls 6 Spritzen

derselben Emulsion ohne lebende Kokken am Leben blieb), verendete das erste Kaninchen nach ca. 24 Stunden. Es fanden sich in den Nieren zahlreiche beginnende Heerderkrankungen, die auf der Oberfläche in Gestalt kleinster, bis linsengrosser landkartenförmig begrenzter grauer Fleckchen hervortraten und sich auf dem Durchschnitt bis zur Papillenspitze als hyperaemisch begrenzte Streifen fortsetzen. Im Herzen links ein stecknadelkopfgrosses Heerdchen. In den Nieren des Controllthieres sah man rechts ein, links zwei miliarste Heerdchen, im Herzen keine Veränderung.

79. Versuch. Ein halber Cubikcentimeter einer sehr dünnen virulenten Emulsion wird mit zwei Spritzen sterilisirter Cultur vermischt und so einem Kaninchen injicirt. Die gleiche Kokkenmenge mit 2 Spritzen Wasser verdünnt, erhält ein gleichgrosses Controllthier. Das erste Kaninchen ist nach 3 Tagen todt, das andere wird, noch völlig munter, getödtet. Bei jenem fanden sich ein stecknadelkopfgrosser Abscess des linken Myocard und mehrere kleine gelbe Fleckchen, ausserdem war feine Fettentartung der Muskulatur vorhanden. In beiden Nieren sah man je 3—4 gelbe breite Markstreifen mit hyperaemischem Hof, in der Rinde dazugehörige kleine Heerdchen. Das Controllthier hatte in der rechten Nierenrinde eine Gruppe von 5 kaum sichtbaren punktförmigen Abscesschen, keine Veränderung des Markes. Die linke Niere zeigte keine erheblichere Veränderung, sondern, wie auch die rechte, ausser jenen Processen, nur vereinzelte kleine Stippchen der Rinde. Im l. Herzen in einem Papillarmuskel eine endocarditische feinhöckrige Excrescenz von der Grösse einer halben Erbse, sonst im Myocard keine Heerderkrankung, aber feinste fleckige fettige Degeneration.

80. Versuch. Zwei Kaninchen erhalten je eine Spritze trüber virulenter Emulsion. Am Nachmittag bekommt das eine von beiden noch einen Cubikcentimeter durch Kochen sterilisirter Aufschwemmung. Es ist 2 Tage darauf nahezu todt und wird mit dem noch ganz munteren Controllthier getödtet. In der linken Nierenrinde fanden sich 2 miliare Heerdchen, rechts desgleichen und ausserdem ein zwanzigpfennigstückgrosser landkartenähnlich begrenzter Fleck der Oberfläche. Im Myocard waren links an der Spitze ein doppelt stecknadelkopfgrosser gelbnekrotischer

Heerd und ausserdem mindestens 6 miliare Heerdchen vorhanden. Die Muskulatur war ausgedehnt fleckig fettig entartet. Bei dem Controllthier bemerkte man in der rechten Niere 1 miliares Rindenheerdchen, sonst keine Veränderung. Im Herzen liessen sich deutliche Abnormitäten nicht nachweisen.

Diese drei Versuche beweisen also, dass eine Vermehrung der im Körper circulirenden Giftmengen die Ansiedelung der lebenden Kokken begünstigt und die durch sie gebildeten Heerde umfangreicher werden lässt, als sie in den Controllversuchen sind. Gerade hierin, nicht in der selbstverständlich stärker werdenden Allgemeinerkrankung des Organismus beruht die Bedeutung der drei Versuche.

Wir sehen also, dass durch die Allgemeinerkrankung des Körpers die lokalen Entzündungsprocesse in ähnlicher Weise beeinflusst werden, wie es dann der Fall ist, wenn subcutane Injectionen mit Hinzufügung von sterilisirten Aufschwemmungen vorgenommen werden. So sah Rinne zwar bei solcher Einspritzung keine umfangreiche Eiterung, immerhin aber eine ausgebreitetere Entzündung zu Stande kommen, als wenn er nur die Kokken einführte. Kronacher berichtet, dass er bei Impfung einer auf festem Nährboden gewachsenen Staphylokokkencultur in eine Hauttasche niemals Eiterung erzeugen konnte, dass diese aber stets eintrat, wenn er nachher 1 ccm einer sterilisirten Staphylokokkenbouilloncultur einspritzte. Nebenher mag hier auch daran erinnert werden, dass vor Allem nach den Untersuchungen von Grawitz auch chemisch irritirende Substanzen verschiedener Art die Ansiedelung der Kokken zu begünstigen geeignet sind.

Die Einwirkung einer hochgradigen Allgemeinvergiftung des Organismus macht sich aber noch in anderer Weise geltend. In einer Zusammenstellung unserer damaligen Kenntnisse der Lehre von der Immunität habe ich bereits eine eigenthümliche Beobachtung erwähnt[1]). Ich schrieb damals Folgendes: „Hat (nämlich) die erste Infection (mit Staphylokokken) allmählich, etwa nach vier Wochen zu einer deutlich merkbaren Erkrankung des Thieres mit Abmagerung geführt, oder hat man statt geringer Mengen sehr viel Kokken intravenös injicirt, so dass das Thier nach 1—2

1) Deutsche med. Wochenschr., 1890, No. 31.

Tagen zu Grunde gehen würde, und inficirt man nun ein solches Kaninchen, so bleibt oft jede Leukocytenansammlung vollständig aus, dagegen sieht man nun, dass die eingeführten Kokken in ganz ausserordentlichem Umfange gewachsen sind und dichte vielgestaltige Wolken bilden, wie man das sonst niemals zu sehen bekommt. Selbst auf der Cornea kann in diesen Fällen jede Zellansammlung ausbleiben, so dass der trübe Fleck, den man auf ihr wahrnimmt, lediglich durch die Haufen der colossal vermehrten Kokken bedingt wird. Offenbar genügt die Einwirkung, welche von diesen ausgeht, nicht mehr, um eine zur Auswanderung führende Schädigung des Circulationsapparates herbeizuführen, da der Organismus durch die Allgemeininfection sich an die Wirkung der Kokken gewöhnt hat.“ Als Ergänzung dieser damaligen Mittheilungen sei nun noch angeführt, dass unter den besprochenen Umständen nicht jede lokale Wirkung der Kokken auf das Gewebe ausbleibt. Die Nekrose in der Umgebung der Colonien ist vielmehr deutlich ausgesprochen, aber es fehlt die in Controllpräparaten vorhandene Abgrenzung der nekrotischen Parthie gegen das gesunde Gewebe durch eine zellig infiltrirte Zone.

Wie nicht anders zu erwarten, macht sich diese Wirkung der Allgemeinvergiftung aber nicht nur bei subcutaner Infection geltend, sondern auch an den Heerderkrankungen innerer Organe. Wird ein Thier mit sehr virulenten Culturen und mit nicht zu geringen Mengen derselben injicirt, so geht es in den ersten beiden Tagen, oft schon nach Stunden zu Grunde. In solchen Fällen, wenn die Kaninchen 24—48 Stunden gelebt haben, kann man oft jede Zellansammlung in der Umgebung der leicht nachweisbaren Kokkencolonien vermissen, während man bei Anwendung von Culturen geringerer Virulenz die Pilzhaufen nach 24 Stunden stets in Heerden zelliger und eitriger Infiltration nachweisen kann. Ich führe ein Beispiel an.

81. Versuch. 2 Thiere erhalten je eine Spritze einer leicht trüben Emulsion, die frisch aus einem einer Infection erlegenen Kaninchen genommen worden war. Dem einen wurde etwas kohlensaures Natron subcutan eingespritzt. Beide wurden nach 48 Stunden todt gefunden. Das Myocard zeigte bei beiden ausgedehnte fleckige Fettentartung, die Nieren boten zahlreiche undeutlich trübe Fleckchen und mehrere gelbe landkartenförmig

begrenzte Heerde, aber keine Abscesse. Mikroscopisch sah man in den Nieren und zwar am reichlichsten bei dem nicht mit kohlensaurem Natron behandelten Thiere ausserordentlich viele kleinere und grössere, oft den Umfang von Glomerulis um das Mehrfache übertreffende Kokkenkolonien, die theils in der Marksubstanz, theils in der Rinde lagen. In ihrer Umgebung war das Gewebe in einer nicht besonders breiten Zone nekrotisch, es fehlte aber die Infiltration mit Leukocyten oder sie war nur hier und da angedeutet, so dass also das abgestorbene direkt an das noch gesunde Gewebe anstiess.

In anderen Fällen, und zwar weit häufiger, sieht man die Kokkenkolonien ohne Eiterung neben solchen, in denen die zellige Infiltration ausgesprochen ist. Während z. B. in einem Versuch im Myocard um die Kolonien meist beginnende Eiterung nachweisbar war, fanden sich in den Nieren vorwiegend Kokkenhaufen ohne alle Zellansammlung. Besonders häufig ist das Verhältniss so, dass die Heerde der Rinde kleine Abscesse darstellen, während ein Theil der Pilzwucherungen des Markes zwar schmalere oder breitere Nekrose, aber keine Anhäufung von Leukocyten bedingt hat. Auch dafür ein Beispiel:

82. Versuch. Ein mit dünner aber virulenter Emulsion inficirtes Kaninchen erhält 3 Mal subcutane Injectionen von kohlensaurem Natron und verendet 3 Tage später. In der Nierenrinde fanden sich kleine Abscesse, daneben aber, und vor Allem in der Marksubstanz ganz aussergewöhnlich grosse Kokkenkolonien ohne umgebende Eiterung. Im Mark nahmen sie zusammen mehr als die Hälfte der gesammten Substanz ein.

In solchen Fällen ist die Erklärung darin zu suchen, dass bei Entstehung der ersten Ansiedelungen die Allgemeinerkrankung noch nicht einen solchen Grad erreicht hatte, dass dadurch die Emigration der Leukocyten verhindert worden wäre, dass aber weiterhin die Vergiftung des Organismus wuchs und nun die neu sich bildenden Pilzhaufen ohne zellige Umhüllung blieben.

Den Einfluss der Intoxication in allen diesen Beobachtungen haben wir wohl darin zu suchen, dass eine Lähmung aller protoplasmatischen Bestandtheile des Körpers eintritt, welche den Vorgang der entzündlichen Emigration nicht mehr zu Stande kommen lässt.

Wenn wir nun gesehen haben, dass die schädliche Einwirkung der Kokken auf den Organismus in erster Linie von den durch ihre Lebensthätigkeit erzeugten giftigen Substanzen abhängt, wenn ferner eine künstliche Vermehrung derselben durch Einspritzung sterilisirter Culturen die Lokalerkrankungen ausgedehnter werden, so drängt sich uns nun die Frage auf, ob eine Verminderung jener Produkte einen günstigen Einfluss haben wird. Da ist es denn zunächst selbstverständlich, dass eine Abnahme oder eine von vorneherein vorhandene geringe Bildung derselben die Allgemeinerkrankung vermindern muss, dass es ferner im gleichen Sinne vortheilhaft sein würde, falls die Gifte, auch wenn sie reichlich entstünden, schnell entweder zerstört oder ausgeschieden werden könnten. Wir kommen auf diesen Punkt weiter unten zurück. Hier wollen wir zunächst bei einer anderen Seite der Frage verweilen.

Wenn die lokale Vermehrung der Kokken sehr wesentlich von der Bildung der giftigen Umsatzprodukte abhängt, durch welche sie das umgebende Gewebe zu schädigen, zu zerlegen und assimilationsfähig zu machen vermögen, so folgt daraus nothwendig, dass eine raschere Entfernung derselben aus der Umgebung der Pilzkolonien ihr Wachsthum hemmen muss. Der Grund dafür ist ein doppelter. Einmal gewinnen die Kokken nicht mehr das nöthige Nährmaterial und zweitens können die ihre Entwicklung schädigenden Einflüsse des Körpers, welcher Art sie auch immer sein mögen, sich in erhöhtem Maasse geltend machen.

Es ist nun nicht leicht, den experimentellen Beweis für diese Auffassung zu erbringen. Jedoch sind mehrere nunmehr genauer zu erörternde Beobachtungen geeignet, ihr als Stütze zu dienen.

Es sei zunächst daran erinnert, dass die durch Einführung von Staphylokokken in kleine Corneawunden gesetzten Entzündungsheerde meist rasch heilen. Wenn man nun meint, die Hornhaut sei eben ein schlechter Nährboden für die Staphylokokken, so ist damit die Thatsache nur umschrieben. Verständlicher dürfte sie werden, wenn man in's Auge fasst, dass die von den Kokken gebildeten Produkte sehr leicht aus den oberflächlichen Wunden in den durch die vermehrte Thränenflüssigkeit und durch den beständigen Lidschlag gut gespülten Conjunctivalsack diffundiren können. Die Angriffskräfte

des Organismus kommen dann mehr zur Geltung, insbesondere können die Leukocyten reichlicher in die Nähe der Kokkenhaufen vordringen, vielleicht eine phagocytäre Thätigkeit entfalten und, was für die Heilung der Corneawunden sehr in Betracht kommt, durch eitrige Schmelzung des umgebenden Gewebes den kokkenhaltigen Abschnitt loslösen und so seine Entfernung herbeiführen. Damit verträgt es sich sehr wohl, dass bei tiefer gehenden Verwundungen die Heilung oft ausbleibt.

In ähnlicher Weise dürfte man die verhältnissmässige Geringfügigkeit der Lungenerkrankungen nach intratrachealer Einspritzung der Staphylokokken erklären können. Die Thatsache selbst ist so bekannt, dass ich auf eine Zusammenstellung aller hierhergehörigen Beobachtungen verzichten kann. Nekrotische Veränderungen des Lungengewebes werden bei dieser Infectionsmethode im Allgemeinen nicht beobachtet, es entstehen kleinere und grössere Verdichtungsheerde, die im Verlauf von einigen Wochen mit oder ohne Narbe, zuweilen erst nach voraufgegangener Verkäsung heilen können. Wie die unter meiner Leitung ausgeführten Untersuchungen von Lähr[1]) gelehrt haben, geht die allmähliche Rückbildung der Heerde mit einem Verschwinden der Kokken und ausgedehnten phagocytären Vorgängen Hand in Hand. Es erscheint durchaus plausibel anzunehmen, dass die Erkrankung desshalb so geringfügig wird, dass die Zellen so energisch eine Aufnahme der Kokken in ihr Protoplasma bewirken können, weil die entstehenden giftigen Substanzen sofort nach ihrer Bildung resorbirt werden. Die ausserordentliche Fähigkeit des Lungengewebes, flüssige Substrate aufzusaugen, ist ja hinreichend bekannt. Ich kann mir nicht versagen, ein Beispiel von intratrachealer Infection anzuführen:

83. Versuch. Das Experiment wurde unter No. 33 bereits erwähnt. Einem grossen grauen Thier injicirte ich im Verlauf von acht Tagen fünf Mal je zwei Spritzen trüber virulenter Kokkenemulsion in die Trachea in der Richtung nach den Lungen. Es wurde vier Tage nach der letzten Injection matt

1) Ueber den Untergang des Staphylokokkus aureus in den durch ihn hervorgerufenen Entzündungsprocessen der Lunge. Dissert. Bonn, 1888.

getödtet und die Section ergab in den Lungen viele grautransparente Heerde, die auf der linken Seite zum Theil deutlich parallel mit den Rippen angeordnet waren. Der Versuch, aus ihnen durch Cultur Kokken zu gewinnen, fiel negativ aus. Die übrigen inneren Organe waren nun unverändert bis auf die Nieren, die, wie oben genauer beschrieben wurde, eine ausgedehnte feinfleckige Verkalkung zeigten. Gerade dieser Umstand ist von Interesse, da er lehrt, dass aus den Lungen jedenfalls nicht geringe Mengen von giftigen Substanzen resorbirt wurden, welche in den Nieren die besprochenen, später verkalkenden Necrosen hervorriefen.

Im Anschluss hieran möge noch ein anderer Versuch desshalb Erwähnung finden, weil er eine Ausnahmestellung einnimmt. Während nämlich gewöhnlich bei intratrachealer Infection eine Localisation in anderen Organen ausbleibt, war sie in dem

84. Versuch zu Stande gekommen. Ein grosses Thier hatte drei Spritzen erhalten und war nach vier Tagen verendet. In den Lungen fand sich ausser zwei atelectatischen Heerdchen keine Veränderung. Dagegen waren eine Endocarditis der Mitralis und viele streifenförmige Abscesse der Marksubstanz beider Nieren vorhanden.

Auf eine Resorption der Toxine möchte ich auch in erster Linie die Unschädlichkeit intraperitonealer Infection beziehen. Grawitz[1]) hat zuerst gezeigt, dass man grosse Mengen von aufgeschwemmten Staphylokokkenculturen in die Bauchhöhle injiciren kann, ohne dass Peritonitis entsteht, wenn man nur dafür sorgt, dass nicht durch gleichzeitige Einspritzung von Agar-Agar, Blut u. s. w., oder durch unregelmässige Verletzung des Bauchfells Entwicklungsstätten für die Kokken geschaffen werden, von denen immer wieder von Neuem eine Infection des Bauchfelles erfolgt. Man muss ferner darauf achten, dass nicht durch eine bereits bestehende oder durch Chemikalien etc. herbeigeführte Schädigung des Peritoneums eine Verminderung seiner Resorptionsfähigkeit bedingt ist. Diese Versuche von Grawitz sind zwar u. A. von

1) Statistischer und experimentell-pathologischer Beitrag zur Kenntniss der Peritonitis. Charité-Annalen, XI, pag. 776.

Pawlowsky[1]) angezweifelt, von Waterhouse[2]), Nowack und Bräutigam[3]), Rinne u. A. aber in der Hauptsache bestätigt worden. Insbesondere hat Waterhouse die von Pawlowsky erhobenen Bedenken entkräftet. Auch der von Burschinski (l. c.) u. A. geäusserte Gedanke, dass vielleicht die Verschiedenheit der Virulenz des Staphylokokkus die Schuld an der mangelnden Uebereinstimmung der Versuche trage, kann jenen bestätigenden Experimenten gegenüber nicht festgehalten werden. Wenn es nun auch überflüssig erscheinen könnte, neue Beweise beizubringen, so soll doch ein Versuch in Kürze mitgetheilt werden, der die von Rinne schon gemachte Beobachtung bestätigt, dass auch wiederholte Injectionen ohne Schaden vorgenommen werden können.

85. Versuch. Ein Kaninchen erhält im Verlauf von 14 Tagen 8 Mal je 2 Spritzen einer trüben Emulsion intraperitoneal, ohne irgend welche Erkrankung zu zeigen. Nach einer nochmaligen Einspritzung derselben Quantität wird es matt und verendet drei Tage später. Es findet sich eine ganz frische eitrig-fibrinöse Peritonitis und als Grund derselben eine offenbar durch die Spritze verursachte, mit einem dicken Belag versehene Verletzung des Dickdarms. Der Versuch liefert einmal eine Illustration für die Bedeutung von Nebenverletzungen und zeigt andererseits, dass durch die wiederholten früheren Infectionen keine Immunität des Bauchfells zu Stande gekommen war.

Es wird nun nach dem Vorgang von Grawitz angenommen, dass die Resorption der gesammten injicirten Emulsion das Zustandekommen der Eiterung verhindere. Es ist aber einerseits wahrscheinlich, dass die Aufsaugung der gelösten Toxine rascher erfolgt, als die der Kokken, und es ist andererseits auf Grund der citirten Untersuchungen anzunehmen, dass ein längeres Zurückbleiben derselben in der Bauchhöhle das Peritoneum in einer die Resorption der Mikroben hindernden Weise schädigen würde.

---

1) Zur Lehre von der Aetiologie, der Entstehungsweise und den Formen der acuten Peritonitis. Virchow's Archiv, Bd. 117, pag. 469.

2) Experimentelle Untersuchungen über Peritonitis. Virchow's Archiv, Bd. 119, pag. 342.

3) Experimentelle Beiträge zur klinischen Bedeutung der Darmgase. Münchener med. Wochenschrift, 1890, No. 39.

Die rasch erfolgende Aufsaugung der Toxine scheint mir daher für das Ausbleiben der Peritonitis sehr wesentlich zu sein und zwar um so bedeutungsvoller, je länger die Kokken selbst in der Bauchhöhle zurückbleiben. Ueber diesen Punkt suchte ich mich daher zu orientiren, indem ich 24—48 Stunden nach der Injection Culturen aus der Bauchhöhle anlegte.

86. Versuch. 24 Stunden nach der Injection eines Cubikcentimeters sehr trüber Agarculturaufschwemmung verendete das mittelstarke Kaninchen. Es fand sich aber keine Peritonitis, sondern nur eine leichte diffuse Röthung des parietalen Peritoneums. Die Cultur ergab die Anwesenheit vieler lebender Kokken in der Bauchhöhle. Der Tod des Thieres war offenbar durch die Allgemeinvergiftung bedingt, da sich in den anderen Organen keine Heerderkrankung fand.

87. Versuch. Ein grosses weisses Thier bekommt zwei Spritzen trüber Emulsion intraperitoneal. Es wird am folgenden Tage getödtet und die Section ergab ausser einer leichten Röthung des parietalen Bauchfells und einigen kleinen klaren Fibrinflöckchen keine Veränderung des Peritoneums. Die Cultur aus der Bauchhöhle lieferte zahlreiche Staphylokokkenkolonien.

88. Versuch. Ein Kaninchen, dem eine Spritze sehr trüber Emulsion in die Bauchhöhle eingespritzt worden war, wurde zwei Tage später vollkommen munter getödtet. Die Obduction ergab keine Peritonitis, die Cultur stellte aber auch das Fehlen lebender Kokken in der Bauchhöhle fest.

Die Versuche zeigen also, dass trotz der Gegenwart lebender Kokken in der Bauchhöhle keine Peritonitis zu entstehen braucht, die man doch wohl 24 Stunden nach der Injection zum Mindesten in deutlichen Anfängen erwarten müsste. 48 Stunden nachher konnte ich allerdings lebende Mikroben nicht mehr auffinden. Dieses Resultat scheint mir zu zeigen, dass die Resorption der Toxine von maassgebender Bedeutung für das Ausbleiben der Peritonitis ist und dass ihr Verschwinden dann eine Vernichtung resp. Aufsaugung der Kokken begünstigt.

Es mag hier aber auch der Ort sein, eine andere Seite der intraperitonealen Infection zu berühren. Es ist sehr merkwürdig, dass die Einspritzung grosser Kokkenmengen in das Peritoneum

nicht nur ohne Peritonitis, sondern oft auch ohne Schädigung des Gesammtorganismus verlaufen kann, da doch bei der Resorption der Pilze eine Ueberschwemmung des ganzen Körpers mit ihnen stattfinden muss. Sie müssen also auf irgend eine Weise zu Grunde gehen oder ausgeschieden werden, wie oben schon erörtert wurde. Dass dem aber nicht immer so ist, zeigt ein weiterer Versuch. Hier fanden sich ausser einer feinen fettigen Degeneration des Herzmuskels in jeder Niere je etwa 3—4 kleine Abscesschen.

Ferner dürfte auch bei einem Ausbleiben subcutaner Eiterungen die Resorption der Toxine von ausschlaggebender Wichtigkeit sein. Von sehr vielen Seiten ist betont worden, dass die Einspritzung von Staphylokokkenemulsionen unter die Haut durchaus nicht nothwendig von Eiterung gefolgt sein muss. Es ist auch hier nicht nothwendig, die darüber gemachten Mittheilungen einzeln genauer anzuführen, da sie genügend bekannt sein dürften. Ich beschränke mich darauf, anzugeben, dass wir bei Grawitz[1]), Lübbert[1]), Rinne[1]), Uskoff[2]), Lübbert[1]), Janowski[1]), Krynski[3]), Kronacher[1]) u. A. dahingehende Beobachtungen vorfinden. Es wird nun gewöhnlich angenommen, dass die Resorption der injicirten Emulsionen rasch erfolge und dass desshalb die Eiterung ausbleibe. Man stützt sich dabei darauf, dass bei einer Verhinderung der Aufsaugung durch Einführung der Emulsionen in Glasröhrchen, durch gleichzeitige Einspritzung gewebeschädigender chemischer Substanzen, durch Injection sehr grosser Mengen die Eiterung eintritt. Man wird indessen auch hier, wie ich glaube, die Frage stellen müssen, ob die Aufsaugung der Toxine und der Kokken selbst gleichbedeutend ist. Wenn wir nun einerseits sehen, dass die gleichzeitige Einspritzung sterilisirter Culturen die Ansiedelung der lebenden Kokken befördert, und andererseits angegeben finden, dass mit Staphylokokkenkultur beschmierte Holzstückchen ohne Eiterung einheilen können, obgleich doch hier von einer vollständigen Resorption der Mikroben

1) l. c.

2) Gibt es eine Eiterung unabhängig von niederen Organismen. Virchow's Archiv, Bd. 86.

3) Ueber die Ursachen acut eitriger Entzündungen, cit. nach einem Referat im Centr. f. path. Anat. I. Nr. 23.

keine Rede sein kann, so kommen wir zu dem Schluss, dass die rasch erfolgende Aufsaugung der Toxine das Bestimmende ist, dass nach ihrer Entfernung und unter der andauernden Abfuhr etwa neugebildeter Gifte die Kokken nicht fähig sind, die umgebenden Gewebe in eitrige Entzündung zu versetzen.

Es wird nun bei der Frage der Resorption, wie hier noch angefügt sein mag, auch auf den Ort der subcutanen Einspritzung ankommen. In dieser Richtung habe ich die Ueberzeugung gewonnen, dass die Injection der Kokken in das straffere, weniger bewegliche und von den Thieren selbst weniger verschobene Zellgewebe des Ohres viel eingreifender ist, als in das lockere subcutane Gewebe des Rumpfes, welches bei den Bewegungen der Kaninchen in einer die Resorption fördernden Weise hin und her bewegt wird. Ich habe am Ohr nach subcutanen Einspritzungen einer trüben Emulsion eine Eiterung kaum jemals ausbleiben sehen.

F. Die Bedeutung der Toxine für die Heilung der durch den Staphylokokkus pyogenes aureus bedingten Infection nebst allgemeinen Bemerkungen über Immunität und Heilung.

Nachdem unsere bisherigen Betrachtungen uns dahin geführt haben, den von dem Staphylokokkus pyogenes aureus producirten Toxinen eine hervorragende Wichtigkeit für den Verlauf der durch ihn bedingten Erkrankung beizulegen, soll in diesem Abschnitt ihre Bedeutung für die Heilung der Infection untersucht werden.

Wir beginnen mit einigen allgemeinen Auseinandersetzungen über die viel discutirte Frage der Heilung und Immunität der Infectionskrankheiten überhaupt.

In den letzten Jahren sind, ganz allgemein ausgedrückt, zwei Theorien immer wieder erörtert worden, nämlich einmal diejenige, welche den Körpersäften, insbesondere dem Blutserum, einen deletären Einfluss auf die Bacterien zuschreibt, und zweitens die, welche den Untergang der Mikroben hauptsächlich auf die Thätigkeit zelliger Elemente zurückführt.

An einer anderen Stelle[1]) habe ich bereits auseinandergesetzt, weshalb mir die ausserhalb des Körpers nachgewiesene pilztödtende Eigenschaft des Blutserums nicht geeignet erscheint, das Absterben der Bacterien im immunen Körper zu erklären. Man kann in der That den Umstand, dass das Blutserum, wie Lubarsch[2]) zeigte, ausserhalb des Körpers grosse Mengen von

1) Der jetzige Standpunkt der Lehre von der Immunität. Deutsche med. Wochenschrift, 1890, No. 3.

2) Ueber die bacterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes. Centralblatt für Bacter., VI, No. 18—20.

Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität. Monographie, Hirschberg, 1891.

Bacterien vernichten kann, während das Thier, dem es entnommen wurde, bei Infection mit viel geringeren Mengen zu Grunde geht, dass ferner das Serum nicht immuner Thiere die gleiche bacterienvernichtende Eigenschaft zeigen kann, wie das unempfänglicher Thiere, dass endlich umgekehrt das Serum immuner Thiere ein guter Nährboden für die Mikroben sein kann, nicht recht mit jener Vorstellung in Einklang bringen. Daran wird auch nichts durch die Annahme geändert, dass im Innern des Körpers besonders günstige Ernährungsverhältnisse existirten, durch welche die Pilze im Stande wären, die Wirkung des Blutserums zu überwinden. Denn für unsere Betrachtungen kommt es nur darauf an, dass thatsächlich die Bacterien dem Einfluss des Blutserums nicht in dem Maasse erliegen, wie man es zur Erklärung der Immunität erwarten müsste.

Damit soll nun durchaus nicht geleugnet werden, dass die Mikroben auch extracellular eine Herabsetzung ihrer Lebensenergie erfahren können. Wenn sie nicht im Stande sind, aus der Körperflüssigkeit genügendes Nährmaterial zu assimiliren, können sie sich nicht vermehren und nicht mehr in nennenswerther Weise toxische Substanzen produciren. Sie verhalten sich dann im absolut immunen Körper, was ihre Lebensdauer angeht, so, wie in einer Umgebung, die ihnen nicht genügendes Nährmaterial bietet. Ich habe an der bezeichneten Stelle eine Reihe von Beobachtungen von Wyssokowitsch, Nuttall, Lubarsch, Bitter, Finger, Metschnikoff zusammengestellt, aus denen hervorgeht, dass die Bacterien im immunen Körper keineswegs so schnell absterben, wie man erwarten sollte, falls die bacterienvernichtende Wirkung des Serums in dem vorausgesetzten Maasse in Betracht käme. Sie bleiben oft mehrere Wochen lebend. Man findet sie bei mikroskopischer Untersuchung in Zellen eingeschlossen und zwar theils in Leukocyten oder, nach den Untersuchungen von Wyssokowitsch[1]), vor Allem an Endothelien. Sie zeigen darin eine weitgehende Uebereinstimmung mit in den Kreislauf eingebrachten Farbstoffkörnchen.

Was nun den Einfluss der zelligen Elemente auf das Absterben der Bacterien angeht, so mag zunächst, soweit die Phago-

1) Ueber das Schicksal der in's Blut injicirten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. I.

cytose in Betracht kommt, hervorgehoben sein, dass an einer Aufnahme lebender Mikroorganismen durch die Zellen nicht mehr gezweifelt werden kann. Es steht ferner fest, dass die Bacterien in den Zellen absterben können. Dass sie aber durch ihren Einfluss zu Grunde gehen, wird noch vielfach bestritten.

Es kann nicht meine Absicht sein, das Für und Wider der Phagocytose hier zu erörtern. An genannter Stelle habe ich es in Kürze gethan und Lubarsch hat sich mit dieser Frage ausführlicher beschäftigt.

Mir scheint es aber auch jetzt noch, dass alle bisher erhobenen Bedenken nicht ausreichen, um die Annahme zu widerlegen, dass in den entzündlichen Vorgängen, wie sie uns ausser in der Phagocytose als Zellansammlung, als Bildung eines Zellmantels, als Eiterung u. s. w. entgegentreten, ein für die Mikroben ungünstiges Moment zu suchen ist.

Man hat in dieser Frage viel zu sehr den allgemeinen Gesichtspunkt des „Kampfes der Zellen mit den Bacterien", der uns eine ausgezeichnete Grundlage für das Verständniss der entzündlichen Vorgänge schafft, aus dem Auge verloren, man hat sich vielfach zu sehr an Einzelheiten gehalten und geglaubt, mit der Widerlegung einiger, vielleicht falsch aufgefasster Punkte die Unrichtigkeit jenes Gedankens nachgewiesen zu haben.

Offenbar hat man sich verleiten lassen, aus dem Umstand, dass bei völlig immunen Thieren ein Untergang der Bacterien ohne alle entzündlichen Vorgänge eintritt, zu folgern, dass auch in den Fällen, in welchen Entzündung entsteht, die Pilze auch ohne ihre Einwirkung absterben würden.

Aber ist man denn zunächst einmal berechtigt, einen Gegensatz von Zelle und Intercellularflüssigkeit zu construiren der Art, dass zwar die letztere, nicht aber die erstere die Bacterien zu tödten vermag? Besteht nicht auch die Zelle grösstentheils aus eiweisshaltiger Flüssigkeit und ist sie nicht die Bildnerin auch der ausser ihr befindlichen Flüssigkeiten oder ist sie es nicht wenigstens, die deren Zusammensetzung bestimmt? Man muss doch zum Mindesten erwarten, dass die dem freien Serum zugeschriebene bacterientödtende Eigenschaft auch dem Zellprotoplasma eigenthümlich ist, ja man darf als wahrscheinlich annehmen, dass es dieselbe in erhöhtem

Maasse besitzt. Dann hat aber auch die von mir gemachte Annahme ihre Berechtigung, dass eine Umhüllung der Bacterien durch zahlreiche Zellen auch ohne Phagocytose die Mikroben schädigen kann.

Und ist denn ferner, bei absolut immunen Thieren das Absterben der Bacterien von den Zellen des Körpers wirklich unabhängig? Wenn die Körpersäfte im Stande wären, die Organismen zu tödten oder wenn die Bacterien deshalb zu Grunde gehen, weil sie keine Nahrung zu asimiliren vermögen, liegt dann eine Eigenthümlichkeit vor, die ohne Mitwirkung der Zellen erworben wurde? Ganz gewiss nicht, denn nur die zelligen Elemente können den Körper so gestaltet haben, dass er dem Einfluss der Bacterien nicht mehr unterliegt. Wir haben es also mit nichts Anderem zu thun, als dass die Einwirkung der Zellen auf die Bacterien sich nicht in unmittelbarem Zusammenhang, sondern in zeitlicher Trennung vollzieht, dass die Immunität sich durch eine im Verlauf von Generationen entstandene oder durch eine voraufgegangene Schutzimpfung bedingte Veränderung der Lebenseigenschaften der Zellen und durch eine von diesen abhängige Modification auch der extracellularen Substanzen herangebildet hat. Die Zellen bleiben aber das Maassgebende.

Bei den mit entzündlichen Vorgängen einhergehenden Infectionen ist das Verhältniss allerdings ein Anderes. Hier sind die Gewebe nicht von vorneherein unangreifbar, hier beruht auch die Bedeutung der Zellen nicht darauf, dass sie selbst immun werden und die extracellulären Bestandtheile immunisiren. Hier ist der Einfluss der Zellen ein direkterer und insofern ist es durchaus gerechtfertigt, eine Trennung der Heilung und der Immunität, wie es Hanau und Lubarsch gethan haben, durchzuführen, wenn ich auch andererseits hervorheben möchte, dass eine scharfe Grenze zwischen beiden Vorgängen nicht bestehen kann, dass vielmehr von der absoluten Immunität bis zu den Heilungsvorgängen ohne Immunität dadurch alle Uebergänge gegeben sind, dass sich die in den extremen Fällen vorhandenen völlig verschiedenen Einflüsse in der mannigfaltigsten Weise combiniren können.

Wie verhält es sich nun mit der Einwirkung der Entzündung? Es wurde soeben schon ein Gesichtspunkt hervorgehoben,

der es durchaus unwahrscheinlich macht, dass die entzündlichen Vorgänge für die Bacterien gleichgültig oder gar günstig sind. Würde man dann nicht auch sagen müssen, dass die Bildung und Entleerung eines Abscesses, dass die spontan unter Zurücklassung eines Defektes erfolgende und nur durch die voraufgegangene Eiterung ermöglichte Ausstossung der mit Kokken inficirten Corneaabschnitte eine für die Mikroben günstige, für den erkrankten Organismus ungünstige Erscheinung darstellte? Aber so weit will man natürlich nicht gehen. C. Fraenkel[1]) hat in einer Anmerkung zu seinem Referat meiner Abhandlung über den Verlauf der durch den Staphylokokkus aureus in der Haut von Kaninchen hervorgerufenen Entzündung (l. c.) die Beobachtungen von Eichler, Grawitz und Dirckinck-Holmfeld, dass die Bacterien auch noch in dem aus dem Körper entleerten Eiter, selbst wenn er ohne Mitwirkung von Kokken erzeugt wurde, absterben, zustimmend citirt, aber gegen meine Anschauung von der Wirkung des Zellmantels zu verwerthen gesucht. Meiner Meinung nach durchaus mit Unrecht. Denn ich habe die Wirkung der zelligen Umhüllung auf das mechanische Moment der Verlegung der Saftspalten und Lymphbahnen, auf die durch sie bedingte Verminderung der Zufuhr von Sauerstoff und von sonstigen zur Entwickelung der Kokken nothwendigen Substraten und endlich auf die Anhäufung für die Mikroben selbst deletärer Stoffwechselprodukte bezogen, also auf Momente, die bei der Eiterung gleichfalls in Betracht kommen. Denn wenn C. Fraenkel aus dem Umstand, dass auch nach meinen Untersuchungen theilweise ein früher Untergang der angesammelten Zellen erfolgt, schliessen will, dass der Mantel dadurch „allerdings manches verhängnissvolle Loch erhalten“ würde, so ist das doch wohl nicht ganz richtig. Man muss eben daran denken, dass der Eiter kein Gewebe ist, sondern dass in seinem Bereich alle Bestandtheile des früheren Gewebes, also auch Blut- und Lymphgefässe zu Grunde gegangen sind und dass desshalb auch die Abfuhr der in dem Abscess gebildeten flüssigen und feinkörperlichen Substanzen ebenso herabgesetzt sein muss, wie andererseits das Hineingelangen von Substraten aus der Umgebung. Es wird hierin auch keinen Unterschied machen, ob ein Theil der Zellen untergegangen

1) Baumgartens Jahresbericht für 1889, p. 11.

ist. Die beiden an zweiter Stelle von mir für die Wirkung des Zellmantels geltend gemachten Momente und insbesondere das letzte können aber sehr wohl auch für den aus dem Körper entleerten Eiter geltend gemacht werden. Ich will auch zugeben, dass vielleicht noch andere als die von mir namhaft gemachten Momente eine Rolle spielen. Woran ich aber festhalten zu müssen glaube, das ist die principielle Anschauung, dass die Kokken durch die Eiterung, also durch ein Produkt der Entzündung vernichtet werden und dass ohne die Zellansammlung, ohne die entzündliche Gewebsveränderung die Mikroben sich lebhaft vermehren würden. Wenn ich daneben, zumal bei Entstehung geringfügiger Infection, den Einfluss der lebenden Zellen in Gestalt der Phagocytose gelten lasse, so ist darin kein Widerspruch. Ich bin von der selbstverständlichen, auch von Fraenkel anerkannten Voraussetzung ausgegangen, dass bei Injection grosser Kokkenmengen die Gewebe weit stärker angegriffen und zerstört werden, als bei geringeren Quantitäten. C. Fraenkel meint aber, dass die kleineren Mengen einfach in den Körpersäften zerstört würden, bringt dafür aber keinen Beweis bei. Ich habe im Gegentheil gezeigt, dass bei geringeren Mengen die Kokken von Leukocyten aufgenommen werden, dass sie nicht extracellulär liegen bleiben und war der Meinung, dass dies desshalb geschehe, weil die Zellen von den Kokken oder, genauer ausgedrückt, von ihren entsprechend spärlichen Stoffwechselprodukten nicht geschädigt werden. Ich habe aber nicht daran gedacht, wie C. Fraenkel meint, einen fundamentalen Unterschied in dem Verhalten der Zellen gegenüber grösseren und geringeren Mengen zu constatiren, aber ich habe es als eines Beweises nicht bedürftig angesehen, dass, je mehr die Zellen durch die Toxine geschädigt werden, sie desto weniger geeignet sind, die Kokken in sich aufzunehmen. Und an dieser Anschauung wird auch nichts geändert, wenn Baumgarten in einer zweiten Anmerkung die Ausführungen des Referenten dadurch zu unterstützen sucht, dass er mittheilt, er habe auch bei grösseren Kokkenmengen Phagocytose beobachtet. Das ist gewiss möglich und wird in erster Linie von der Virulenz der Kokken abhängen.

Wenn ich also daran festhalte, dass die entzündlichen Vorgänge für den inficirten Organismus günstig sind, so bin ich weit davon entfernt, irgend einer Einwirkung derselben schematisch den

Vorrang einzuräumen. Nur den allgemeinen Gesichtspunkt möchte ich festgehalten wissen und sollte glauben, dass auf diesem Boden eine Verständigung wohl möglich wäre. Bevor ich weiter gehe, sei es mir gestattet, meine Ansehauung über Immunität und Heilung in wenigen Sätzen zu formuliren.

1. Die absolute Immunität beruht darauf, dass die Mikroorganismen nicht im Stande sind, aus den Zellen und Säften des Körpers das nothwendige Nährmaterial zu assimiliren. Sie sterben also aus Mangel an Nahrung ab. Diesen Gesichtspunkt hat zuerst Baumgarten nachdrücklich betont und ich schliesse mich ihm, soweit die absolute Immunität in Frage kommt, vollkommen an. Die Unangreifbarkeit der Körperbestandtheile ist entweder (den nicht pathogenen Bacterien gegenüber) von vorneherein in der Zusammensetzung des thierischen Körpers begründet, oder im Verlauf von Generationen entstanden, oder durch voraufgegangene Erkrankung oder Schutzimpfung erworben. In den beiden letzten Fällen bedeutet sie also eine Angewöhnung des Organismus an die giftigen bacteriellen Produkte, die entweder ohne Schaden ausgeschieden oder anderweitig, vielleicht durch chemische Bindung an Bestandtheile der Gewebe, vernichtet werden können.

Wenn die Beobachtung gemacht wird, dass bei einer Verstärkung der Widerstandsfähigkeit des Thierkörpers gegen die Infection die Phagocytose reichlicher ist, so beruht das meiner Meinung nach nicht, wie Lubarsch annimmt, auf einer Verstärkung der phagocytären Kraft der Leukocyten und anderer Zellen, sondern darauf, dass bei der entstehenden geringeren Empfänglichkeit oder Unempfänglichkeit derselben für die Toxine, die in ihnen vorhandene Fähigkeit zur Aufnahme der bacteriellen Fremdkörper besser zur Geltung kommt.

2. Die Heilung der Infectionskrankheiten bei empfänglichen Thieren ist, wie sogleich noch genauer besprochen werden soll, nur unter der Bedingung möglich, dass die von den Bacterien gebildeten Toxine ohne erheblichen Schaden für den Gesammtorganismus vernichtet oder ausgeschieden werden können. Dieses vorausgesetzt erfolgt die Heilung unter der Einwirkung der zelligen Elemente, und zwar durch allgemeine Phagocytose, oder besonders deutlich durch die lokalen Entzündungsprocesse, bei denen die Phagocytose wiederum, ferner aber auch

die Anhäufung der Zellen mit ihren verschiedenen Einflüssen eine Rolle spielt.

3. Zwischen den absolut immunen und den empfänglichen Zuständen liegen alle Uebergänge. Hier combiniren sich die von der einen Seite allmählich abnehmende Unempfänglichkeit gegen die Toxine mit der nach der anderen Seite zunehmenden Intensität der cellularen entzündlichen Erscheinungen.

Nach diesen allgemeinen Betrachtungen wenden wir uns zu der specielleren Frage nach der Heilung der durch den Staphylokokkus aureus hervorgerufenen Krankheitsprocesse und nach der Bedeutung der Toxine für dieselbe. Es unterliegt nach den obigen Auseinandersetzungen keinem Zweifel, dass die Schwere der Erkrankung von der Menge der Toxine bestimmt wird, deren Produktion andererseits von der Lebensenergie der Kokken, von ihrer Virulenz abhängt.

Die Toxine schädigen nun nicht nur die Gewebe, sie gewähren wahrscheinlich auch den Kokken die Möglichkeit, aus den Zellen und Säften Nährmaterial zu assimiliren. Wenn ihnen daher die Toxine durch Resorption andauernd schnell entzogen werden, so vermögen sie weniger schädlich auf die angrenzenden Gewebe einzuwirken [1]), sie verhalten sich dann mehr wie blande Fremdkörper und die Zellen andererseits gewinnen an Fähigkeit, die Kokken aufzunehmen. So mussten wir uns die Beobachtung erklären, dass die von der Trachea aus in die Lungen injizirten

---

1) Es darf wohl zur Discussion gestellt werden, ob die Wirkung des Tuberkulins, soweit sie, z. B. bei Lupus, nachgewiesen ist, und die der cantharidinsauren Salze nicht theilweise daraus zu erklären ist, dass durch die nach ihrer Genese freilich noch unverständliche Hyperämie und die von ihr abhängige stärkere Transsudation eine bessere Durchspülung der erkrankten Gewebe und damit eine lebhaftere Entfernung der vorhandenen toxischen Umsatzprodukte stattfindet, deren rasche Verbreitung im Körper die Fieberbewegungen auslöste. Die bis dahin durch die Toxine mehr oder weniger gelähmten Zellen in der Umgebung der Bacillen würden ihre normale Lebensenergie wiedererhalten. Man brauchte bei dieser Annahme nicht zu der etwas unklaren und schwer verständlichen Vorstellung zu greifen, dass das Tuberkulin die Zellen zu einer aussergewöhnlichen Energie anreize.

Mikroben sehr rasch von Epithelien und Leukocyten einverleibt werden.

So erklärt sich auch die Erscheinung, dass geringere Kokkenmengen, in die Haut eingeführt, leicht von den Zellen aufgenommen werden, während grössere Quantitäten wegen der beträchtlichen Toxinmenge zunächst vor Allem zerstörend auf das Gewebe einwirken. Denn je weniger die Kokken durch ihre Toxine schädlich wirken können, desto lebhafter kommt die den Zellen innewohnende Fähigkeit, Fremdkörper in sich aufzunehmen, zum Ausdruck. Insofern kann man zugestehen, dass vor der Aufnahme der Bacterien in die Zellen eine Verminderung ihrer deletären Wirkung eintreten kann. Aber es ist ja nicht die Unmöglichkeit, Toxine zu bilden, sondern nur die rasche Entfernung der wirklich entstandenen Gifte und die dadurch bewirkte Herabsetzung der Fähigkeit zur Assimilation und Ernährung, welche die Kokken den Zellen unterliegen lässt. Legt man z. B. aus der Lunge, kurze Zeit, etwa vier Stunden nach der Injection der Emulsion in die Trachea, nachdem aber, wie man mikroskopisch leicht nachweisen kann, alle Kokken intracellular aufgenommen wurden, Culturen an, so erhält man virulentes Material.

Danach ist also die Entfernung und Ausscheidung oder auch eine anderweitige Vernichtung der Toxine eine Bedingung nicht nur für den günstigen Verlauf der Gesammterkrankung, sondern auch für die Ausheilung der lokalen Processe, aus denen die Resorption der Gifte um so leichter erfolgen dürfte, je besser der Organismus im Ganzen die Toxine zu bewältigen vermag. Einem eventuellen Einwand muss aber hier gleich begegnet werden. Man wird nämlich vielleicht sagen, dass, wenn meiner Annahme zufolge die Zellansammlung um die Kokkenkolonien die Diffusion vermindert und eine Anhäufung von Stoffwechselprodukten in den Heerden zur Folge hat, darin ja ein Moment liege, welches die Entfernung der Toxine hindere. Aber man muss andererseits erwägen, dass eben diese verminderte Diffusion in dem oben erörterten Sinne ein die Kokken schädigendes und damit ihre Toxinproduction herabsetzendes Moment darstellt und dass die Zellansammlung, durch welche sie bedingt wird, andererseits auch ein Eindringen der Kokken selbst in den Körper hemmt oder ganz verhindert. Durch die weniger rasch erfolgende Resorption wird aber ferner eine zu schnelle und darum eventuell

verhängnissvolle Ueberschwemmung des Körpers mit Toxinen vermieden und eine allmähliche, weniger gefährliche Ausscheidung ermöglicht. Wir werden noch von dem Nachtheil zu berichten haben, den eine zu beschleunigte Entfernung der Gifte durch die Niere für dieses Organ mit sich bringt. Es darf eben der Körper im Ganzen, soll eine Heilung der Infection möglich sein, unter dem Einfluss der von vorneherein mit eingeführten und durch zu grosse Kokkenmengen im Organismus producirten Gifte nicht zu sehr geschädigt werden. Denn dann kommen die oben beschriebenen regressiven Veränderungen mancher Organe, so des Herzens und der Nieren, in Betracht. Die letzteren sind dabei durch eine Herabsetzung ihrer secretorischen Fähigkeit, die ohnehin, wie wir weiter unten sehen werden, von vorneherein durch die Infection eine Verminderung erfährt, weniger oder gar nicht mehr in der Lage, die Gifte zur Ausscheidung zu bringen.

Gelingt es dem Körper aber, die bereits circulirenden Toxine und die in den Lokalerkrankungen neu gebildeten und aus ihnen nach und nach resorbirten auszuscheiden, so ist damit den Kokken ihre gefährlichste Waffe entzogen. Einerseits wird ihre Assimilationsfähigkeit geringer und andererseits gewinnen die Zellen und Gewebe an Fähigkeit, auf die Kokken einzuwirken. Wenn es denkbar wäre, dass letzteren andauernd gleich von Anfang an die Toxine völlig genommen werden könnten, so würde es wahrscheinlich zu weit weniger erheblichen Lokalerkrankungen kommen.

Wenn wir, um diese Gesichtspunkte auf die anatomischen Verhältnisse anzuwenden, den Verlauf der durch den Staphylokokkus aureus bedingten Entzündungsprocesse bis zu ihrer Ausheilung verfolgen, so sehen wir als erste Erscheinung eine Nekrose in der Umgebung der Kokken, als zweite eine zellige Infiltration, die sich bald auch in den nekrotischen Bezirk bis an die Kokken fortsetzt und die Haufen derselben auflöst. Dann erfolgt allmählich der Untergang der Kokken, während aussen eine Wucherung der fixen Gewebselemente eintritt, die zu einer entzündlichen Abkapselung des Heerdes oder auch zu einer Durchwachsung derselben führt. Mit der Vernichtung der Kokken, sowie der Resorption derselben und des zerfallenen Zellmaterials vollendet sich dann die Heilung.

Die Intensität der Kokkenwirkung hängt ab von dem Um-

fang der Toxinbildung. Wenn aber die Kokken im Innern der Entzündungsheerde allmählich an Lebensenergie einbüssen und immer geringere Giftmengen produciren, wenn ferner die schon vorhandenen Toxine nach und nach resorbirt werden, so kann jetzt die zellige Infiltration nach innen fortschreiten.

Mit der völligen Durchsetzung der Heerde mit Zellen macht sich dann der Einfluss derselben auf die Kokken geltend. Jetzt kommen alle die Momente in Betracht, welche man überhaupt bei der Einwirkung entzündlicher Vorgänge wirksam denken kann. Bei geringfügigen Infectionen, bei denen die Toxinmenge nur gering bleibt, sehen wir von vorneherein ausgedehnte Phagocytose eintreten; bei Einführung grösserer Kokkenmengen werden die eindringenden Leukocyten anfänglich meist durch die Kokken vernichtet, theils bevor, theils nachdem sie dieselben activ aufgenommen hatten. Erst mit der weiteren Abnahme der schädlichen Wirkung der Kokken kommt die Phagocytose durch Leukocyten, insbesondere aber durch die fixen Elemente stärker zur Geltung. Die Kokken werden von den Zellen aufgenommen und sterben unter ihrem Einfluss ab. Ich wiederhole aber, dass neben der Phagocytose und bei der durch Staphylokokken bedingten Entzündung vielleicht in grösserem Umfange, auch ein extracellulares Absterben vorkommt, bedingt durch den Einfluss der Umhüllung mit dicht gedrängten Zellen, die uns hier als Eiterung entgegentritt. Ich verweise auf das darüber oben bereits Gesagte und erwähne schliesslich nur noch, dass die Phagocytose insofern noch als ein unterstützendes Moment betrachtet werden muss, als im Protoplasma der Zellen alle die ausserhalb derselben vorausgesetzten, den Kokken schädlichen Einflüsse sich voraussichtlich noch intensiver geltend machen werden.

Es ist hier auch der Ort, um eine bereits auf Seite 7 kurz angeführte Erscheinung näher zu besprechen. Wir sahen, dass der weitaus grösste Theil der injicirten Kokken nicht zur Ansiedelung gelangt und mussten annehmen, dass sie im Körper in irgend einer Weise, ohne erheblichen Schaden anzurichten, zu Grunde gehen. Es fragt sich, ob wir die Art und Weise des

Untergangs so vieler Kokken genauer feststellen können. Da mag denn vorweg bemerkt sein, dass die bacterienvernichtende Eigenschaft des aus dem Körper entnommenen Blutserums in unserem Falle um so weniger in Betracht kommen kann, als sie den Staphylokokken gegenüber bisher überhaupt noch nicht nachgewiesen wurde. Wo könnte sich auch wohl der Einfluss des Serums besser geltend machen, als auf den Herzklappen? Aber gerade hier habe ich an mehreren, und zwar nicht besonders acuten Fällen, ganz ausserordentliche Massen von Kokken sich entwickeln sehen. So bestanden die endocarditischen Massen in dem unter Nr. 61 erwähnten Falle etwa zur Hälfte aus Pilzkolonien. Die andere Hälfte der Auflagerungen bestand nur zum kleineren Theil aus Zellen, von deren schädigender Einwirkung auf die Kokken schon wegen ihrer verhältnissmässig geringen Menge, sodann aber auch wegen der Einbettung in einen dichten Filz von Blutplättchen und Fibrin nicht wohl die Rede sein konnte.

Wir haben nun aber oben gesehen, dass die Localisation der wirklich zur Vermehrung gelangenden Kokken auf mechanische Momente bezogen werden musste, die entweder in einer Zusammenlagerung grösserer Mengen der Microben oder in anderen Umständen ihren Ausdruck fanden, immer aber geeignet waren, eine Festsetzung der Kokken in den Organen zu begünstigen. Wenn das richtig ist, so müssen wir andererseits annehmen, dass die übrigen Microben nicht die geeigneten Bedingungen zur Entwicklung finden und dass sie nur vereinzelt oder in kleinen Gruppen im Blute circuliren. In diesem Zustande werden sie aber dann, wie Farbstoffkörnchen von den zelligen Elementen der Organe, nach Wyssokowitsch vor Allem von den Endothelien aufgenommen. Sie sind dann wegen ihrer geringen Menge nicht im Stande, genügende das Protoplasma schädigende Toxinmengen zu produciren und gehen intracellular zu Grunde. In erster Linie ist hierbei die Milz betheiligt. Es ist bekannt, dass Metschnikoff ihr für den Kampf der Zellen mit den Bacterien, z. B. beim Recurrenzfieber, eine hohe Bedeutung beilegte. Ich will auf diese Frage hier nicht im Einzelnen eingehen, sondern nur darüber berichten, dass ich auch die Staphylokokken in der Milz in grossen Mengen nachweisen konnte. Wenn die Kaninchen 24 Stunden nach der Infection zu Grunde

gingen, so waren die Microben leicht aufzufinden. Sie lagen niemals in den Follikeln, waren aber durch die ganze Pulpa in grosser Menge zerstreut, fanden sich indessen weniger in den Endothelzellen der Blutgefässe als in den Zellen des diese umgebenden und trennenden Gewebes. Ihre intracellulare Lagerung liess sich naturgemäss nicht immer, vielfach aber sehr leicht nachweisen. Man sah sie meist zu mehreren, oft zu vielen in einer Zelle und zwar entweder im Protoplasma zerstreut oder in kleinen Gruppen von zwei, drei oder vier. Die kokkenhaltigen Zellen fehlten in keinem Gesichtsfeld ganz, wurden aber besonders gern in kleineren Gruppen angetroffen. Sie gehören sowohl dem Reticulum wie den in den Maschen desselben gelegenen Elementen an. Die Kokken sind nicht so gleichmässig gross, wie sie in Culturen zu sein pflegen, ein Theil ist deutlich grösser, ein anderer kleiner als gewöhnlich. Nach den Beobachtungen, die Lähr in der Lunge und ich im Unterhautzellgewebe machte, müssen wir diese Grössendifferenzen als Ausdruck einer Degeneration der Kokken, als Untergangserscheinungen auffassen. Wir finden denn auch, je länger die Thiere leben, die Kokken immer spärlicher. Zu der oben beschriebenen dunkelblau-rothen Schwellung der Milz stehen sie in keiner Beziehung, sie werden wenigstens in den so veränderten Organen meist nur spärlich angetroffen, oft ganz vermisst. Wir haben ja auch geglaubt, jene Schwellung als eine Wirkung der Toxine ansehen zu sollen.

G. Die Möglichkeit einer Einwirkung auf den Verlauf der durch den Staphylokokkus pyogenes aureus bedingten Erkrankung.

Bei unseren Bestrebungen, die Infectionskrankheiten zur Heilung zu bringen, können verschiedene Gesichtspunkte maassgebend sein. Man kann daran denken, die in den Körper eingedrungenen und in ihm wuchernden Mikroorganismen zu tödten, oder die Widerstandskraft des Körpers zu erhöhen, event. Immunität herbeizuführen, oder die dem Körper innewohnende Fähigkeit einer schädlichen Einwirkung auf die Bacterien zu verstärken, oder endlich die von den Mikroben gelieferten giftigen Produkte zu vernichten oder auszuscheiden. Es ist möglich, dass sich auf allen Wegen therapeutische Erfolge werden erzielen lassen, aber bis jetzt sind wir über die Anfänge nicht hinausgekommen.

Es kann nicht meine Absicht sein, die verschiedenen Möglichkeiten zu discutiren; ich verweile, auf Grund der bisherigen Betrachtungen, nur bei dem letzten Punkt. Es wurde auseinandergesetzt, dass die Entfernung der Toxine von ausschlaggebender Bedeutung für die Heilung der durch den Staphylokokkus hervorgerufenen Infection sein muss. Sie wird zunächst die Allgemeinerkrankung des Organismus günstig beeinflussen. Wenn das allein erreicht werden könnte, so wäre damit viel gewonnen. Denn wir haben bereits hervorgehoben, dass die Lokalerkrankungen, so lange sie nicht zu zahlreich sind und an ungünstigen Stellen sitzen, soweit sie lediglich als Ausfall functioneller Substanz in Betracht kommen, meist von geringerer Bedeutung sind. Sie haben in erster Linie als die Quellen der Toxinbildung Wichtigkeit. Aber

die Beseitigung der Gifte wird auch auf die localen Processe vortheilhaft einwirken. Denn es kann durchaus nicht gleichgültig sein, ob bei Gegenwart von Lokalerkrankungen der Organismus im Uebrigen gesund ist oder einer Intoxication unterliegt. Im ersteren Falle ist nicht nur seine Widerstandskraft im Ganzen, sondern sicherlich auch, in Folge besserer Ernährung und Circulation, die Resistenz der die erkrankten Stellen umgebenden Gewebe grösser. Wir haben auch gesehen, dass erstens (Versuch 78. 79. 80) bei künstlicher Steigerung der Toxinmengen durch Injection sterilisirter Culturen nicht allein die Gesammterkrankung erheblicher wird, sondern dass auch die Entzündungsheerde reichlicher und umfangreicher werden, und dass zweitens bei einer Ueberladung des Körpers mit Toxinen, in Folge intensiver Infection, die Zellansammlung um die ungewöhnlich umfangreichen Kokkenkolonien sich verzögert oder ausbleibt (Versuch 81). Es darf auch wohl angenommen werden, dass je weniger Toxine der Organismus ausserhalb der Heerderkrankungen enthält, desto leichter eine Resorption der Gifte aus den letzteren möglich sein wird. Wir würden daher in therapeutischer Hinsicht Vieles leisten können, wenn wir in der Lage wären, die Beseitigung der Toxine zu befördern. Der Gedanke ist, wie wir weiter unten sehen werden, nicht neu, aber ich darf vielleicht hoffen, ihm durch meine Untersuchungen eine festere Grundlage gegeben zu haben. Ich habe aber geglaubt, dabei nicht stehen bleiben, sondern experimentell versuchen zu sollen, ob und wie es möglich ist, jenem Gedanken Rechnung zu tragen.

Zunächst einmal habe ich auf die lokalen Erkrankungen der Haut durch Anwendung feuchter Wärme einzuwirken versucht, die bei menschlicher Hautinfection schon seit Langem in Gebrauch gewesen ist, in letzter Zeit aber gegenüber chirurgischen Eingriffen weniger Beachtung gefunden hat. Ich glaubte die Wirkung der höheren Temperatur darin suchen zu sollen, dass unter ihrer Einwirkung eine erhöhte Blutzufuhr stattfindet und dass diese wiederum stärkere Transsudation und Durchspülung der Haut auch in weiterer Umgebung der Entzündungsheerde und damit eine raschere Abfuhr der Toxine zur Folge hat. Auch

einen vermehrten Austritt von weissen Blutkörperchen, dichtere Ansammlung derselben um die Kokken und damit eine Beförderung der Eiterung durfte man bei diesem Verfahren erwarten.

Die Kaninchen wurden in einen der Grösse der Thiere angepassten Kasten gesetzt, der bis auf eine in seiner oberen Wand befindliche Oeffnung, aus der die Ohren herausragten, allseitig geschlossen war. Darauf wurden die Ohren platt ausgebreitet und auf der Oberfläche des Kastens in geeigneter Weise befestigt. Sodann erfolgte die Infection durch Einbringung von Staphylokokken in kleine Stich- und Schnittwunden und nun wurden auf die Ohren einmal oder mehrere Male an aufeinander folgenden Tagen je 1—2 Stunden lang in üblicher Weise Leinsamenaufschläge gemacht, die aber nicht zu heiss sein durften, damit nicht etwa die verhältnissmässig dünnen Ohren zu sehr in ganzer Dicke erhitzt würden und eine günstige Einwirkung des Verfahrens auf ein Absterben der Kokken durch die zu hohe Temperatur bezogen werden könnte. Zwischen Aufschlag und Ohr wurde daher ein Thermometer eingeschoben und nun darauf geachtet, dass die Erwärmung nicht über höchstens 41° C. hinausging, meist zwischen 38 und 40° schwankte. Ein zweites Kaninchen wurde zur Controlle in gleicher Weise inficirt, blieb aber im Uebrigen unbehelligt.

Es wird genügen, wenn ich in Kürze das Ergebniss dieser Versuche mittheile, ohne mich auf zu viele Einzelheiten einzulassen. Der Erfolg entsprach meinen Erwartungen. Die nächste Folge der warmen Aufschläge ist eine während des Verfahrens deutlich hervortretende und auch nachher noch eine Zeit lang andauernde stärkere Füllung der Blutgefässe der Ohren und eine erheblichere und weiterverbreitete Röthung in der Umgebung der Infectionsstelle. Dies Verhalten kehrt sich in den nächsten Tagen einigermaassen um, indem die Hyperaemie bei dem mit Aufschlägen behandelten Thiere sich mehr und mehr auf die nächste Umgebung der Wunden beschränkt und nach aussen ziemlich scharf abgesetzt erscheint, während bei dem Controllthier eine ausgedehntere und peripher allmählich abblassende Röthung bemerkbar ist. Hand in Hand mit diesen Veränderungen geht eine raschere Ausbildung der Eiterung bei dem behandelten Kaninchen, die sich makroskopisch leicht erkennen lässt. Unter dem Mikroskop kann man verfolgen, dass von vorneherein eine stärkere An-

sammlung der Leukocyten Platz greift. Die Wirkung der feuchten Wärme macht sich also, so weit man es anatomisch verfolgen kann, in einer intensiveren und schnelleren Ausbildung der Entzündung geltend. Die Processe werden schärfer auf die nächste Umgebung der Infectionsstelle beschränkt und sind besser gegen die Umgebung begrenzt. Damit sind dann die Bedingungen einer weiteren rascheren Heilung gegeben. Mit dem bald eintretenden Durchbruch und der Entleerung des Eiters kann dann die Rückbildung der Entzündung erfolgen. Durchschnittlich lässt sich etwa sagen, dass die Infection bei dem mit Aufschlägen behandelten Thiere nur halb so viel Zeit bis zur Heilung gebraucht, wie bei dem Controllthier. Die nächste Ursache für die anatomisch nachweisbaren Differenzen suche ich also nach meinen mehrfach gegebenen Auseinandersetzungen in einer rascheren Resorption der Toxine, die Bedeutung der verstärkten entzündlichen Veränderungen ergiebt sich dann aus den im vorigen Abschnitt gegebenen Ausführungen.

Die Erfolge meiner Versuche veranlassen mich, der Behandlung der durch Staphylokokkus aureus bedingten Wundinfectionen der menschlichen Haut, so lange sie noch nicht zur Bildung umschriebener Abscesse vorgeschritten sind, durch feuchtwarme, die Eiterung befördernde Umschläge das Wort zu reden. Chirurgische Eingriffe können zu dieser Zeit wenig nutzen, vielleicht sogar durch Weiterverbreitung der Infection Schaden anrichten. Sie gewinnen erst volle Berechtigung, wenn Abscedirungen entstanden sind, deren Entleerung, die allerdings auch durch weiter fortgesetzte Aufschläge in Folge beschleunigter Einschmelzung der Hautdecke befördert wird, wünschenswerth erscheinen muss.

Diese in Kürze geschilderten Versuche verfolgten aber nur die Absicht, die Toxine aus Lokalerkrankungen zu entfernen, ohne auf ihr Verhalten zum übrigen Körper Rücksicht zu nehmen. Wichtiger ist aber natürlich die Frage, ob es auch möglich ist, die Gefahr der Gifte für den übrigen Körper, insbesondere bei schwereren Allgemeinerkrankungen, zu beseitigen.

Man kann sich über die Art und Weise, wie die Toxine unschädlich zu machen seien, zwei Vorstellungen bilden. Einmal wäre es denkbar, dass die Toxine von den Körperbestandtheilen in irgend einer Weise vernichtet würden. So haben Behring

und Kitasato[1]) allerdings bis jetzt erst in einer kurzen Mittheilung berichtet, dass es ihnen gelungen sei, das Tetanusgift durch Einbringung in das Serum immuner Thiere unschädlich zu machen. Näher dürfte die zweite Vorstellung liegen, die Toxine auf dem Wege der Drüsen und zwar vor Allem der Niere aus dem Körper auszuscheiden. Man hat denn auch bei anderen Infectionskrankheiten den Versuch gemacht, durch stärkere Harnsekretion die eventuell vorhandenen Gifte zu entfernen. Nachdem Dastre und Loye[2]) die von ihnen genauer studirten diuretisch wirkenden prolongirten Infusionen von physiologischer Kochsalzlösung zu therapeutischen Zwecken bei Milzbrand und Rotz im Sinne einer Ausspülung der vorausgesetzten Gifte angewandt, aber keine Erfolge erzielt hatten, hat Sahli[3]) sich ausführlich mit diesem Gegenstande beschäftigt. Er fasste gleichfalls die reichliche Wasserzufuhr zum Körper in's Auge und erörterte die Bedeutung für nicht bacterielle Intoxicationen, für das Coma diabeticum, dann aber auch für die Infectionskrankheiten, unter denen der Tetanus besonders günstige Bedingungen zu bieten scheint. In Anwendung brachte er die durch subcutane Infusion erreichte Wasserzufuhr bei Typhus und sah davon gute Resultate. Er meinte auch, dass reichliches Wassertrinken, welches von den Aerzten zu wenig beachtet würde, in gleicher Richtung wirksam sein müsse.

Wenn man nun in dieser Weise, mit Erzielung einer stärkeren secretorischen Thätigkeit der Niere vorgehen will, so erwächst daraus eine nicht gering zu veranschlagende Gefahr. Denn wenn wir ohnehin schon degenerative Veränderungen der Nieren sehr häufig eintreten sehen, so ist diese Erscheinung bei vermehrtem Durchtritt der Toxine noch mehr zu fürchten. Sie wird freilich andererseits durch die gleichzeitige stärkere Durchspülung des Organes wieder abgeschwächt und dadurch vielleicht, besonders bei reichlicher Wasserzufuhr, ganz aufgehoben werden kön-

---

1) Deutsche medic. Wochenschrift 1890 Nr. 49.

2) Le lavage du sang. Archives de physiologie normale et pathologique. 1888. No. 6.

3) Ueber Auswaschungen des menschlichen Organismus und über die Bedeutung der Wasserzufuhr in Krankheiten. Sammlung klinischer Vorträge. Neue Folge, 11.

nen, sie liess sich aber, wie wir sehen werden, in meinen Versuchen nicht immer vermeiden.

Die von mir angestellten Experimente haben sich in verschiedener Richtung bewegt, über einen Theil derselben will ich aber nur in aller Kürze berichten, da sie keinen genügend klaren Erfolg hatten.

Ich ging zunächst nach dem Vorgange Sahli's von dem Gedanken aus, durch intravenöse oder subcutane Injection reichlicher Wassermengen die Harnsecretion zu verstärken und so die Toxine aus dem Körper herauszuspülen. Die intravenöse Einverleibung wurde in der Weise vorgenommen, dass während mehrerer Stunden aus einer geeigneten Vorrichtung eine physiologische Kochsalzlösung langsam in eine Vene einfloss. Die subcutanen Injectionen wurden in Intervallen mit der Spritze vorgenommen. Um die Sekretion noch mehr anzuregen, setzte ich in mehreren Versuchen dem Wasser noch etwas Harnstoff zu. Die auf diese Weise einverleibten Flüssigkeitsmengen schwankten zwischen 50 und 200 ccm. Es verlohnt sich nicht, die zehn hierhergehörigen Versuche, in denen die Infection kurz vorher mit grösseren und geringeren Mengen von Kokken vorgenommen wurde, einzeln zu betrachten. Die grössere Zahl (6) derselben fiel günstig aus, insofern die mit Wasser injicirten Thiere länger lebten, als die mit den gleichen Kokkenmengen injicirten Controllthiere, oder bei gleicher, meist künstlich unterbrochener Lebensdauer geringere Heerderkrankungen aufwiesen. So verendete ein Mal das Controllthier am dritten Tage, während das Hauptthier am neunten Tage ganz munter getödtet wurde, so zeigte ferner das mit Wasser behandelte Thier in einem weiteren Falle, als es mit dem Controllthier am 11. Tage untersucht wurde, beträchtlich geringere Veränderungen der Nieren und der übrigen Organe. Diesen günstigen Versuchen stehen andere gegenüber, in denen das Resultat unsicher war, oder das Hauptthier eher verendete. Ich muss jedoch bemerken, dass ich nicht immer die Vorsichtsmassregeln, die unbedingt nöthig sind, wenn die Infusion so grosser Wassermengen unschädlich sein soll, genügend einhielt, dass das Wasser zuweilen zu kalt wurde und zu rasch einfloss. Berücksichtigt man daher, dass unter den ungünstigen Fällen das Hauptthier zwei Mal offenbar in Folge dessen schon im Verlaufe der ersten 20 Stunden verendete, so kann ein Erfolg der

Experimente nicht ganz geleugnet werden. Ich habe den Eindruck gewonnen, dass die Wasserinjectionen sehr wohl im Stande sein können, die Erkrankung günstig zu beeinflussen und bin daher der Meinung, dass bei besser geeigneter Versuchsanordnung, besonders bei Verabreichung grosser Wassermengen per os, die bei Kaninchen zu umständlich ist, gute Resultate erzielt werden könnten. Nun hat freilich Gärtner[1]) nachgewiesen, dass der hydraemische Zustand des Blutes eine Praedisposition für die Entwickelung der Staphylokokken schafft, aber seine Versuche sind für uns desshalb nicht maassgebend, weil die von ihm benutzten Thiere zugleich anaemisch gemacht worden waren, während die unsrigen im Uebrigen sich vollkommen gesund verhielten. Normale Thiere bekommen aber bekanntlich durch Injection von Wasser in das Blut niemals eine dauernde Hydraemie.

In einer zweiten Versuchsreihe glaubte ich wegen der Stärke des Eingriffes von einer Einspritzung grösserer Flüssigkeitsquantitäten, bei der ich übrigens niemals Haemoglobinurie wahrgenommen habe, absehen und die stärkere Sekretion auf anderem Wege erzielen zu sollen. Ich injicirte daher theils intravenös, theils subcutan, concentrirte Lösungen von Harnstoff und zwar meist mehrere Cubikcentimeter in stundenweisen Intervallen. Die Resultate waren aber auch hier nicht entscheidend genug, um eine Ausführung der einzelnen Versuche zu rechtfertigen. Ich beschränke mich desshalb darauf, mitzutheilen, dass ich gleichfalls eine günstige Wirkung gesehen zu haben glaube. Ebenso verhielt es sich mit der Injection der Kochsalzlösungen verschiedener Concentration.

Bessere Ergebnisse hatte ich bei der Anwendung von kohlensaurem Natron. Die Anregung zur Benutzung dieser Substanz empfing ich durch die Mittheilungen v. Fodors[2]), der mit Milzbrand inficirte Thiere durch subcutane Einspritzungen von kohlensaurem Natron theils länger am Leben erhielt, als die Controllthiere, theils die Infection überstehen sah. Er ging allerdings bei der Anwendung der Substanz von einem ganz anderen Ge-

1) Beitrag zur Aufklärung des Wesens der sogenannten Prädisposition durch Impfversuche mit Staphylokokken. Ziegler's Beiträge, Bd. IX, pag. 276.

2) Neuere Untersuchungen über die bacterientödtende Wirkung des Blutes und über Immunisation. Centralbl. f. Bacteriol., VII, No. 24.

sichtspunkt aus. Er hatte gefunden, dass das Blutserum von Thieren, denen Alkalien verabreicht worden waren, an bacterienvernichtender Kraft gewonnen hatte und dachte nun daran, dass in gleichem Sinne auch die Säfte des lebenden Körpers durch Zufuhr von Alkalien energischere bacterientödtende Eigenschaften bekommen würden. Er injicirte dementsprechend $^1/_2$—1 gr Natron subcutan und wiederholte diese Einspritzungen mit dem oben angegebenen Resultat. Ich halte es aber für möglich, dass auch hier die Eigenschaft des kohlensauren Natrons, die Harnsekretion anzuregen, eine Rolle gespielt hat. Gerade diese Eigenschaft, die von Stadelmann[1]) und seinen Schülern genauer untersucht wurde, war es, die mich zur Anwendung des kohlensauren Natrons veranlasste.

Das Salz wurde in Form intravenöser und subcutaner Injectionen und zwar anfänglich in grösseren, später stets in geringeren Mengen (0,02—0,075 gr), die dasselbe leisteten und nicht geeignet waren, die Versuche zu compliciren, zur Anwendung gebracht.

Es musste nun zunächst festgestellt werden, ob das kohlensaure Natron für sich einen schädigenden Einfluss auf die Kokken hat. Sie wurden also in 2—4procentige Lösungen eingebracht und blieben hierin, zum Theil im Brütofen, bis zu 48 Stunden. Es zeigte sich, dass die Fortpflanzungsfähigkeit der Kokken in Culturen dadurch nicht abgenommen hatte. Die Virulenz erlitt nur eine geringe Einbusse, es fiel mir bei Controllversuchen eine etwas verlangsamte Wirkung auf. Jedoch verendete ein Thier, welchem eine sehr trübe, mit 2procentiger Natronlösung, zubereitete trübe Kokkenemulsion, die $4^1/_2$ Stunden gestanden hatte, beigebracht worden war, nach 2 Tagen mit ausgedehnter Herzerkrankung. (Vier Thiere, die zugleich mit geringeren Mengen derselben nicht mit Natron behandelten Kokken injicirt wurden, starben allerdings schon früher.) Ein zweites Kaninchen blieb unter ähnlichen Bedingungen nur 24 Stunden am Leben. Nur einmal sah ich einen aussergewöhnlich gutartigen Verlauf nach Einspritzung grosser Mengen von Kokken, die 24 Stunden mit kohlensaurem Natron angesetzt gewesen waren. Der Versuch sei,

---

1) Ueber den Einfluss der Alkalien auf den menschlichen Stoffwechsel. Verhandl. d. Congresses f. innere Medicin. IX. Congress, 1890.

weil er auch sonst noch einiges Interesse bietet, und desshalb Seite 13 schon erwähnt wurde, kurz ausgeführt.

89. Versuch. Das Kaninchen wurde am neunten Tage nach der Infection im besten Wohlsein getödtet. Ich war überrascht, folgende erhebliche Veränderungen der Nieren zu finden. Die linke Niere enthielt einen kirschgrossen prominenten schmutzig graurothen bis in die Marksubstanz reichenden keilförmigen Bezirk, der durch eine breite eitrig eingeschmolzene Zone fast völlig von dem umgebenden hellgraurothen mit streifenförmigen Abscesschen durchsetzten Gewebe losgelöst war. Die rechte Niere zeigte drei hellgrautransparente Heerde von der Grösse einer halben Kirsche, bis zu der einer Erbse. In dem grössten fand sich ein nekrotischer durch Eiterung abgesetzter Abschnitt. Das übrige Nierengewebe war ganz intakt. Der gutartige Verlauf ist wahrscheinlich zum Theil aus der gleichzeitigen Injection des kohlensauren Natron im Sinne meiner weiteren Ausführungen zu erklären.

Wenn nun auch ein für die Kokken ungünstiger Einfluss des kohlensauren Natron in stärkerer Concentration und bei längerer Einwirkung nicht ganz geleugnet werden kann, jedenfalls aber nicht beträchtlich ist, so kann er, ganz abgesehen davon, dass sich der Einfluss des in der Emulsion mit in den Körper eingeführten Salzes schwer abgrenzen lässt, doch in meinen Versuchen nicht wohl in Betracht gezogen werden, da die geringe Menge von durchschnittlich 0,05 gr, die sich nun noch auf den ganzen Kaninchenkörper vertheilt, nicht wohl eine direkte schädliche Wirkung auf die Kokken haben kann, wie sie andererseits auch im Sinne v. Fodor's nicht hinreichen dürfte, die von ihm erstrebte Alkalisation des Blutes herbeizuführen.

Zum besseren Verständniss der nachfolgenden Mittheilungen müssen aber noch einige Bemerkungen vorausgeschickt werden. Was lässt sich überhaupt von einer Behandlungsmethode, welche nicht darauf ausgeht, die Bacterien primär zu tödten, sondern nur durch Entfernung der Toxine weniger schädlich und für den Organismus besser angreifbar zu machen, für den Verlauf der Erkrankung erwarten? Unter keinen Umständen ist daran zu denken, dass bei gleichzeitiger Einspritzung des Salzes die Lokalisation der Kokken und die Entzündung etwa ganz ausbliebe, da ja auch, wenn die Kokken in todtem Zustande einge-

führt werden, Entzündungsprocesse entstehen können. Man darf nur erwarten, dass sie weniger heftig werden und rascher verlaufen. Vielleicht lässt sich auch voraussetzen, dass die Zahl der Heerde geringer wird, da immerhin wegen der schnelleren Entfernung der Toxine auch eine Modification der für die Localisation geltenden Bedingungen eintreten könnte. Wenn nun aber die Injection der Salzlösungen erst einige Zeit nach der Infection vorgenommen wird, nachdem sich bereits Heerderkrankungen gebildet haben, von denen eine andauernde Intoxication des Körpers ausgeht, so muss sich die Wirkung des kohlensauren Natrons, falls sie wirklich in der vorausgesetzten Weise eintritt, vor Allem in ihrem Einfluss auf den Gesammtorganismus geltend machen. Da die Toxine nun schneller entfernt werden, so müssen die Allgemeinerkrankungen, die Degenerationen verschiedener Organe, jetzt weniger hochgradig werden, sich zurückbilden oder gar nicht zur Entwickelung kommen. Hier wird aber freilich die Schwere der Erkrankung in erster Linie, insbesondere aber für die Nieren, maassgebend sein. Da die letzteren von den Toxinen auch ohnehin schwer geschädigt werden können, so wird bei einer verstärkten Ausscheidung der Gifte die Gefahr einer erheblicheren Nierenerkrankung näher gerückt. Jedoch ist zu erwägen, dass eine verstärkte Nierenthätigkeit auch die anderen Harnbestandtheile, vor Allem auch das Wasser, vermehrt zur Ausscheidung bringt und dass durch die damit verbundene Verdünnung der Toxine die Gefahr einer stärkeren Schädigung der Nieren wieder abgeschwächt wird. Vermögen diese aber die an sie gestellte Aufgabe zu bewältigen, so wird wahrscheinlich nicht nur eine Besserung der Gesammterkrankung die Folge sein. Denn es wird mit der Widerstandserhöhung des ganzen Organismus auch die Energie der die Entzündungsheerde umgebenden Gewebe verstärkt und vermuthlich auch die Resorption der Toxine aus diesen Heerden rascher erfolgen. Daraus könnte sich dann eine schnellere Heilung der Lokalerkrankungen ableiten, als sie ohnehin erfolgen würde.

Wir haben aber bisher eine sehr wichtige Frage noch gar nicht in's Auge gefasst, die nämlich, ob denn, *falls wirklich die Harnmenge durch die Einspritzungen des Natron gesteigert wird, damit auch die Toxine in grösserer Menge ausgeschieden werden*. Die Ant-

wort ist nicht so ohne Weiteres gegeben, da wir ja in den Toxinen Substanzen vor uns haben, welche schwere Veränderungen der Nieren hervorrufen und desshalb von den functionellen Apparaten jedenfalls nicht leicht bewältigt werden können. Immerhin wird man die Frage zu bejahen geneigt sein.

Wir müssen aber zunächst einmal fragen, ob denn überhaupt die Toxine durch die Nieren secernirt werden können, dürfen dies aber auf Grund unserer anatomischen Beobachtungen annehmen. Wir haben ja gesehen, dass ganz bestimmte Abschnitte der Nierenrinde bei stärkerer Intoxication erkranken und eventuell nekrotisch werden und können diese Erscheinung nur daraus erklären, dass in jenen Abschnitten die Ausscheidung der Gifte besonders lebhaft vor sich geht, wenn sie auch in der übrigen Nierenrinde wohl nicht ganz fehlen wird. Man darf ferner auch vielleicht die Beobachtung, dass, so lange die Intoxication nur gering ist, die Secretion von intravenös injicirtem Carmin weit stärker als unter normalen Bedingungen erfolgt (s. Seite 28), so auslegen, dass die geringeren Toxinmengen bei ihrer Ausscheidung das Nierenepithel nicht nur nicht schädigten, sondern vielmehr zur Thätigkeit anregten. Wenn aber die normale Niere die Gifte ausscheiden kann, so ist anzunehmen, dass mit der künstlich gesteigerten Harnsecretion auch mehr Toxine entfernt werden.

Müssen wir so daran festhalten, dass geringere Quantitäten des Giftes von der normalen Niere secernirt werden können, so sehen wir andererseits bei stärkerer Infection ausser den fleckweisen nekrotischen Veränderungen auch eine abnorme Durchlässigkeit der Glomeruli zu Stande kommen. Wenn wir aber durch sie Eiweiss austreten sehen, so hat die Vorstellung alle Berechtigung, dass zugleich auch die Toxine, welche die Albuminurie erzeugten, transsudiren und zwar nicht nur im Glomerulus, sondern auch überall da, wo eine stärkere Schädigung des Harnkanälchenepithels zu Stande gekommen ist. Sind wir nun in der Lage, auch unter diesen Umständen die Harnmenge zu steigern, so müssen wir gleichfalls einen vermehrten Austritt von Toxinen voraussetzen. Insofern könnte auch die zur Albuminerie führende Nierenveränderung als günstig angesehen werden, so lange die Erkrankung der Nieren nicht bis zur Unheilbarkeit fortschreitet. Indessen dürfte in diesen Fällen die Degeneration dieser Organe andererseits so nachtheilige Folgen für den Organismus im Ganzen ha-

ben, dass der vermehrte Toxinaustritt nur wenig in Betracht kommen kann.

Die Möglichkeit einer vermehrten Toxinausscheidung bei künstlich hervorgerufener gesteigerter Harnsecretion darf aber bis zu einem gewissen Grade ohne zu erhebliche Schädigung der Nieren angenommen werden, zumal unter Berücksichtigung folgender Gesichtspunkte.

Es musste nämlich die Frage weiterhin erörtert werden, ob denn nun bei Thieren, die mit Staphylokokken inficirt wurden, die Harnmenge ebenso vermehrt wird, wie es bei gesunden der Fall ist? Davon musste ich mich zunächst überzeugen. Ich verfuhr so, dass ich bei einem von zwei mit gleichen Mengen inficirten Thiere in der gewohnten Weise intravenöse oder subcutane Injectionen von kohlensaurem Natron machte und dann, nach Entleerung der Harnblase vor Beginn des Versuches, während der folgenden Stunden den Harn auffing und seine Menge bestimmte. Es sei ein Beispiel angeführt.

90. Versuch. Zwei Kaninchen werden mit je einer Spritze deutlich trüber Emulsion intravenös injicirt. Das eine bekommt in der Emulsion gleichzeitig 0,05 gr kohlensaures Natron. Es secernirt in den nächsten 6 Stunden 50, das Controllthier nur 21 ccm Harn.

Die Injection des kohlensauren Natron hat also die Harnmenge gesteigert.

Diese Versuche mussten aber durch Vergleiche mit normalen Thieren vervollständigt werden. Die nach dieser Richtung vorgenommenen Experimente ergaben denn, dass die intravenöse Injection mit Staphylokokken eine beträchtliche Herabsetzung der Harnsecretion zur Folge hatte, der Art, dass etwa nur die Hälfte der normalen Quantitäten ausgeschieden wurde, wie denn ja auch bei menschlichen Infectionskrankheiten die Harnmenge vermindert ist. Der Einfluss des kohlensauren Natron liess sich dann weiter dahin präcisiren, dass er die Nierensecretion ungefähr auf die normale Höhe oder etwas darüber hinaus brachte.

Nachdem in dieser Weise die Vorbedingungen festgestellt waren, nahm ich eine grosse Reihe von Experimenten vor, die sich in zwei Gruppen eintheilen lassen. Bei beiden erfolgte die Infection durch intravenöse Einspritzung und zwar stets in eine Ohrvene.

Das kohlensaure Natron wurde entweder in gelöstem Zustand mit der zu injicirenden Emulsion gemischt und so zugleich mit den Kokken eingeführt, oder es wurde erst einige Zeit nach der Infection und zwar zum ersten Male nach wenigen bis 24 Stunden und von da ab in eintägigen Intervallen durch subcutane Einspritzung einverleibt. Zunächst führe ich die Experimente an, in denen die Emulsionirung der Kokken in einer Lösung des Salzes vorgenommen war, so dass dieses also gleichzeitig mit den Staphylokokken intravenös injicirt wurde.

Im Allgemeinen ergab sich, dass der Zusatz von kohlensaurem Natron zu einer trüben Kokkenemulsion nicht immer einen deutlichen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung ausübt, dass aber bei Anwendung geringerer Kokkenmengen die Hauptthiere weit länger lebten, dass ferner bei Benutzung von Emulsionen, die eben getrübt erschienen, die Thiere, die einen Natronzusatz erhalten hatten, häufig überhaupt am Leben blieben, während die Controllthiere verendeten.

91. Versuch. Das an 4 Kaninchen vorgenommene Experiment blieb erfolglos. Die beiden Kaninchen, die zugleich kohlensaures Natron erhielten, verendeten mit den beiden anderen schon am folgenden Tage. Die Menge und Virulenz der Kokken war zu gross gewesen. Genügend klare Differenzen wurden bei der Section nicht gefunden.

92. Versuch. Zwei gleich grosse Thiere bekommen geringe Mengen von Kokken intravenös, das eine unter Hinzufügung von 0,03 gr kohlensaurem Natron. Das Controllthier ist 6 Tage darauf todt, das Hauptthier ganz munter, wird aber zum Vergleich getödtet. Die Section ergab sehr prägnante Unterschiede: Die Nieren des Controllthieres waren sehr gross, blass, übersät mit kleinen eben erkennbaren dunklen Heerden, meist mit gelbem centralem Punkt, sie enthielten ausserdem eine Anzahl bis stecknadelkopfgrosser Abscesse und auf der Schnittfläche neben vielen miliaren runden Heerdchen auch abscedirende Markstreifen. Das Herz war durchsetzt mit zahllosen, meist äusserst kleinen, aber auch vielen grösseren gelben Heerdchen, von denen einzelne deutlich als Abscesse erkannt werden konnten. Die Nieren des Hauptthieres enthielten bis erbsengrosse

grautransparente, bis zur Papillenspitze keilförmig hinabreichende Heerde ohne Vereiterung, links fanden sich mehrere solcher Heerde, rechts nur einer. Im Herzen konnte ich nur 2 Heerdchen nahe der linken Spitze auffinden. Die mikroskopische Untersuchung stellte bei dem Controllthier im Herzen ausgedehnte fettige Degeneration und ausserordentlich viele Heerde mit Kokken, Nekrose und zellige Infiltration fest, in dem des Hauptthieres nur die beiden erwähnten Heerdchen.

93. Versuch. Die Infection erfolgte in der Hauptsache wie im vorigen Versuche, die Kokkenemulsion war aber etwas trüber. Das Controllthier war zwei Tage später sehr matt und wurde mit dem völlig munteren Hauptthier getödtet. Im Herzen fanden sich dort viele bis stecknadelkopfgrosse, hier weniger zahlreiche miliare Heerdchen. In den Nieren waren die Processe gleichfalls bei dem Hauptthiere beträchtlich weniger ausgedehnt.

94. Versuch. Von vier Thieren bekommt das eine einen Cubikcentimeter derselben Emulsion, mit der die drei anderen inficirt wurden, aber mit Zusatz von 0,05 g kohlensaurem Natron. Während diese drei nach längstens drei Tagen verendeten, blieb das Hauptthier 26 Tage lebend. Die Nieren enthielten bei ihm mehrere tiefliegende transparente narbige Heerde, das Herz links einen zwanzigpfennigstückgrossen, weissgrauen, die ganze Dicke der Wand einnehmenden derben Bezirk, auf dessen Vorhandensein der Tod des Kaninchens wahrscheinlich in erster Linie bezogen werden musste (s. Nr. 60).

95. Versuch. Zwei mittelgrosse Kaninchen bekommen eine dünne Emulsion, das eine mit Zusatz von 0,03 g kohlensaurem Natron. Das Hauptthier zeigt bei der drei Tage später vorgenommenen Section deutlich geringere Veränderungen.

96. Versuch. Von fünf mit dünner Emulsion inficirten Kaninchen erhält das eine gleichzeitig 0,05 kohlensaures Natron. Die vier anderen, zum Theil nachträglich mit Einspritzungen des Natron behandelt, verenden 2—12 Tage später, wäh-

rend jenes noch nach zwei Monaten munter ist und getödtet keine Organerkrankungen erkennen lässt.

97. Versuch. Fünf Thiere werden mit gleichen Kokkenmengen inficirt. Das eine bekommt zugleich 0,05 g kohlensaures Natron. Es wird ganz munter sieben Tage später mit je einem grautransparenten Heerde der Nieren getödtet, nachdem die anderen vier längstens vier Tage gelebt hatten.

98. Versuch. Zu dem Versuche dienten vier Kaninchen. Alle erhielten die gleiche geringe Menge von Staphylokokken (1 ccm kaum getrübter Emulsion), zwei von ihnen gleichzeitig 0,05 g kohlensaures Natron. Von diesen waren zwei kleiner als die anderen und auch unter sich nicht gleich. Am dritten Tage ist das kleinste, welches kohlensaures Natron erhalten hatte, sehr matt und wird desshalb zugleich mit dem einen gleichfalls schwer erkrankten Controllthier getödtet. Die Section ergab bei dem Hauptthier blasse grosse Nieren, auf deren Oberfläche je etwa vier miliare Heerdchen und in deren Marksubstanz eine Anzahl gelber radiärer Streifen vorhanden waren. Im Herzen fand sich ein miliares Heerdchen nahe der l. Spitze, im Uebrigen war die Muskulatur auch mikroskopisch unverändert, insbesondere ohne deutliche fettige Degeneration. Bei dem Controllthier waren die Nieren gleichfalls gross, aber dunkel. Auf ihrer Oberfläche sah man vereinzelte miliare Heerdchen, dagegen war die Marksubstanz durchsetzt mit äusserst dicht gedrängten radiär verlaufenden gelben Streifen. Im Herzen war ein miliares Heerdchen in der Wand des rechten Ventrikels vorhanden. Die Muskulatur war überall hochgradig fettig entartet.

Das histologische Verhalten der beiden Herzheerde war sehr verschieden. Bei dem Controllthier fand sich central ein umfangreicher Kokkenhaufen, darum eine sehr breite nekrotische Zone, in deren äusseren Abschnitten nur eine schwache zellige Infiltration zu sehen war und an die sich dann eine besonders stark fettig degenerirte Muskulatur anschloss. Bei dem Hauptthier war die Kokkenkolonie kleiner, die nekrotische Zone nur

schmal, die zellige Infiltration sehr dicht, die umgebende Muskulatur nur in Spuren fettig entartet.

Die Untersuchung der Nieren ergab bei dem Hauptthier eine stärkere diffuse Erkrankung (Albuminurie, trübe Epithelschwellung).

Das zweite Controllthier wurde am fünften Tage todt gefunden. Es besass nur eine Niere, die aussergewöhnlich gross und durchsetzt war mit zahlreichen kleineren einzeln und in erbsengrossen Gruppen zusammenstehenden Abscessen und vielen Markstreifen. Im Herzen fand sich ein miliares Heerdchen. Das mit Natron behandelte vierte Thier war noch völlig munter, wurde aber zum Vergleich getödtet. Die Nieren waren klein und blass, in der Rinde der rechten sah man ein eben wahrnehmbares weisses Heerdchen, im Mark nur zwei undeutliche kleinste weisse Streifchen. Die linke Niere und das Herz waren unverändert.

Eine Zusammenfassung dieser Versuche ergiebt, dass bei Infection mit zu grossen Mengen von Kokken, wie in Versuch 91, dem sich noch ein zweiter anreihen liesse, die gleichzeitige Einspritzung von kohlensaurem Natron ohne deutlichen Einfluss war. Es zeigte sich aber andererseits, dass die Thiere, welche längere Zeit am Leben oder ganz gesund blieben, sowie diejenigen, welche, noch ganz munter, nach dem Verenden der Controllthiere getödtet wurden und nur geringere oder gar keine Veränderungen aufwiesen, alle eine mit kohlensaurem Natron versetzte Emulsion injicirt erhalten hatten.

Eine zweite Reihe von Versuchen wurde in der Weise angestellt, dass ich die Injectionen des kohlensauren Natrons erst nach der Infection vornahm, nachdem ich vermuthen konnte, dass die Localisation der Kokken in der Hauptsache vollendet war. Ich wartete so 6—48 Stunden, bevor die subcutanen Einspritzungen erfolgten. Diese Versuche haben mir durchschlagende Erfolge nicht gebracht. Zwar habe ich einzelne bemerkenswerthe und sogleich noch etwas genauer mitzutheilende Resultate gesehen und auch die übrigen zahlreicheren Experimente haben einige Verschiedenheiten des Verlaufs bei den mit Natron injicirten und den nicht behandelten Thieren ergeben, ich will sie aber

nur summarisch besprechen, da ein genaueres Eingehen auf die vielen, oft allerdings recht interessanten Einzelheiten uns viel zu weit führen würde.

In vielen Fällen zeigte sich kein nennenswerther Unterschied in der Lebensdauer der behandelten und der nicht behandelten Thiere. Erstere lebten zwar zum Theil etwas länger, aber in anderen Fällen gingen sie zu gleicher Zeit oder sogar etwas früher ein. Die anatomische Untersuchung ergab keine deutlichen Differenzen. Es handelte sich aber stets um Fälle, in denen, wie aus der Menge der Heerderkrankungen hervorging, zu grosse Quantitäten von Kokken injicirt worden waren, so dass von vornherein nicht wohl anzunehmen war, dass die Injection des kohlensauren Natrons, wenn wir die mehrfach hervorgehobene Wirkungsweise in Betracht ziehen, von günstigem Einfluss sein würde. Es ergab sich vor Allem, wie wir oben als wahrscheinlich bezeichnet haben, eine besonders intensive diffuse Erkrankung der Nieren.

In einigen anderen Fällen, in denen gleichfalls eine erheblich längere Lebensdauer der Hauptthiere nicht zu verzeichnen war, ergaben sich wenigstens anatomische Unterschiede, die ihren Ausdruck in einer geringeren Ausdehnung der Heerde bei dem Versuchsthiere, in schwächeren nekrotischen Veränderungen und dichterer Zellansammlung fanden. Der Tod der Hauptthiere konnte auch hier meist auf eine stärkere diffuse Nierenerkrankung bezogen werden.

Eine dritte Gruppe von Versuchen hatte bessere Resultate, die zum Theil so prägnant waren, dass sie nur auf Rechnung der Natroninjectionen gesetzt werden konnten. Ueber sie soll kurz berichtet werden.

99. Versuch. Drei Kaninchen werden mit sehr dünner Emulsion inficirt. Das zum Controllthier bestimmte verendete nach vier Tagen mit Veränderungen von Herz und Nieren, die weit beträchtlicher waren, als bei dem einen der beiden anderen Thiere, welches an den folgenden fünf Tagen sechs Injectionen von 0,03 kohlensaurem Natron bekam und am sechsten Tage zu Grunde ging. Das dritte Thier erhielt in den folgenden zwölf Tagen zehn Injectionen von 0,03 und 0,02 kohlensaurem Natron und wurde am vierzehnten Tage todt gefunden. Hier fanden

sich im Herzmuskel nur ein makroskopisch sichtbares Fleckchen und in den Nieren mehrere grautransparente nicht vereiterte Heerde.

100. Versuch (48). Zwei grosse Kaninchen erhalten je einen Cubikcentimeter schwach trüber voll virulenter Cultur. Dem einen von ihnen wird an den fünf folgenden Tagen je 0,075 gr kohlensaures Natron subcutan injicirt. Das Controllthier verendet am dritten Tage, der Sektionsbefund des hochgradig fettig degenerirten und mit vielen Heerden durchsetzten Herzens wurde oben (Versuch 48) bereits mitgetheilt. In den Nieren fanden sich blasse landkartenartig begrenzte Flecke und mässig zahlreiche miliare Heerdchen, das Mark enthielt viele gelbe in Gruppen vereinigte radiäre Streifen. Das Hauptthier war am 23. Tage etwas matt und wurde nach voraufgegangener intravenöser Carmininjection getödtet. Die Nieren erwiesen sich gross und glatt bis auf einen halberbsengrossen Heerd der linken Rinde, der, von glasig transparenter Beschaffenheit, sich auf der Schnittfläche durch die Rinde fortsetzte. Es fanden sich sonst keine Rindenheerde und nur sehr undeutliche Markstreifen. Das Herz war makroskopisch intact bis auf einen erbsengrossen trocken eitrig käsigen Heerd der vorderen Wand des linken Ventrikels nahe dem Ostium Aortae (Vers. 56 u. 57).

101. Versuch. Von 3 in gewohnter Weise mit dünner Aufschwemmung inficirten Thieren erhielten zwei am folgenden Tage 0,05, am zweiten 0,03 gr kohlensaures Natron subcutan. Das eine dieser beiden verendete am vierten Tage mit Veränderungen, die zu gering waren, um auf sie den Tod zurückführen zu können. Das Herz war ganz intact, in den Nieren waren nur verhältnissmässig kleine Abscesschen vorhanden. Die Todesursache blieb unklar. Das Controllthier war lange munter, wurde aber allmählich matt und starb nach 4 Wochen. Hier fanden sich die unter No. 37 genauer beschriebenen miliaren Narben der Nieren. Das zweite Hauptthier wurde, vollständig kräftig und munter zum Vergleich getödtet. Es bot ausser einer kaum wahrnehmbaren Narbe eines Papillarmuskels keinerlei Organveränderungen.

Diesen drei Versuchen liesse sich noch ein vierter anreihen, in welchem das Controllthier nach wenigen Tagen mit sehr ausgedehnter Fettentartung des Herzens verendete, während das eine der mit mehrfachen Natroninjectionen behandelten Haupt-

thiere nach 4 Wochen im besten Wohlbefinden getödtet wurde und ausser den beschriebenen Verkalkungen der Niere keine Veränderungen aufwies, das andere nach 3 Monaten noch ganz gesund war. Da aber das Controllthier mit etwa 1 cm langen Embryonen trächtig und, wie anfangs bemerkt wurde, desshalb als besonders disponirt anzusehen war, so möchte ich den Versuch nicht als völlig beweisend ansehen, wenn ich auch nach meinen sonstigen Experimenten annehmen muss, dass das Controllthier auch, wenn es nicht trächtig gewesen wäre, vielleicht nur weniger schnell zu Grunde gegangen wäre.

Denn das Charakteristische aller bisher betrachteten Versuche ist es eben, dass nicht ein einziges der als Controllthiere dienenden mit Staphylokokken inficirten Kaninchen am Leben blieb, wenn es nach der Infection ruhig sich selbst überlassen wurde, ja dass auch nur sehr wenige eine längere Lebensdauer als vierzehn Tage erreichten. Unter diesen ist das eine (Versuch 37) bemerkenswerth, welches nach 27 Tagen mit miliaren Narben der Nieren verendete. In allen Fällen waren typische Veränderungen des Herzens und der Nieren vorhanden. Ich habe dieses Resultat schon in dem die Virulenz des Staphylokokkus behandelnden Kapitel hervorgehoben und dort auch den in ihm liegenden Gegensatz gegen die Beobachtungen Rinne's erwähnt. Ich wiederhole auch, dass ich bei sehr geringen Kokkenmengen Kaninchen ohne Weiteres durchkommen sah, dass ich aber eben desshalb solche Quantitäten nicht zu Versuchen benutzte, da mir dann die Anhaltspunkte zum Vergleich fehlten.

Im Gegensatz zu dem Verhalten der Controllthiere ist es nun bemerkenswerth, dass eine Reihe der mit kohlensaurem Natron behandelten Kaninchen (und auch einzelne, bei denen Harnstoffinjectionen und Wasserinfusionen zur Anwendung kamen) theils dauernd am Leben blieben, theils keine oder nur geringe Veränderungen der Nieren und des Herzenz aufwiesen, als sie, noch völlig kräftig, zum Zwecke der Untersuchung getödtet wurden. Ich glaube dieses Resultat zurückführen zu sollen auf eine durch die Behandlung erzielte schnellere Ausscheidung der Toxine und eine dadurch gleichzeitig bewirkte raschere Heilung der Heerderkrankungen.

In diesem Umfange haben also zweifellos die Experimente einen Erfolg zu verzeichnen. Es lässt sich aber freilich nicht läugnen, dass er im Allgemeinen nicht durchschlagend genannt werden kann, da es mir nicht gelingen wollte, mit voller Sicherheit durch mein Eingreifen einen günstigen Verlauf der Infection herbeizuführen. Bedenkt man indessen, dass es schwierig ist, die Stärke der Infection richtig zu wählen, da einerseits durch Injection zu grosser Kokkenmengen und die dadurch bedingte Produktion zu reichlicher Toxine trotz vermehrter Ausscheidung derselben degenerative Organerkrankungen eintreten und gerade wegen der verstärkten Sekretion insbesondere erheblichere Schädigungen der Nieren entstehen können, da andererseits zu geringe Quantitäten desshalb nicht anwendbar sind, da sie auch die Controllthiere am Leben lassen, so darf man die Resultate doch wohl auch nicht unterschätzen.

Wenn ich daher aus den Betrachtungen, die sich aus den Untersuchungen über die Wirkungsweise des Staphylokokkus ergaben und aus meinen in diesem letzten Kapitel zusammengestellten Versuchen schliessen zu sollen glaube, dass eine durch Hebung der Nierensekretion verstärkte Ausscheidung der Toxine einen günstigen Einfluss auf die durch den Staphylokokkus pyogenes aureus hervorgerufene Erkrankung hat, so meine ich, dass man daraus eine Anregung gewinnen könnte, auch andere Infectionskrankheiten, wie es Sahli bereits gethan hat, aus dem gleichen Gesichtspunkte zu behandeln. Es dürfte sich aber empfehlen, neben der Zufuhr grosser Wassermengen auch Diuretica zur Anwendung zu bringen, um vor Allem durch diese die Zunahme der Sekretion, durch erstere daneben hauptsächlich eine Verdünnung und damit eine geringere Gefahr der Gifte für die Nieren herbeizuführen. Die menschlichen Infectionskrankheiten eignen sich ja, soweit es sich in erster Linie um Erkrankungen kleinerer Bezirke (Wundinfectionskrankheiten aller Art) oder einzelner Organsysteme (Thyphus, Cholera etc.) handelt, von denen aus eine beständige Intoxication erfolgt, besser zu dem Verfahren, bei welchem auch andere drüsige Organe (z. B. die Schweissdrüsen) in Betracht gezogen werden können, als die durch intravenöse Einverleibung bei Kaninchen bedingte Infection mit dem Staphylokokkus pyogenes aureus.

H. Schluss.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen lassen sich im Verein mit den schon früher gekannten Thatsachen in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Der Staphylokokkus pyogenes aureus erzeugt gewöhnlich da, wo er sich lokalisirt, nekrotische Veränderungen des umgebenden Gewebes, deren Ausdehnung von seiner Virulenz abhängt. An sie schliesst sich aussen eine allmählich durch die nekrotische Zone bis zu den Kokken vordringende Infiltration mit mehrkernigen Leukocyten, eine Eiterung an.

2. Die Einwirkung des Staphylokokkus pyogenes aureus ist abhängig von den durch ihn gebildeten Toxinen.

3. Auf den Einfluss der Toxine mussten wir ausser den nekrotischen und entzündlichen Processen in der Umgebung der Kokkenkolonien noch beziehen erstens thrombotische Processe in den Blutgefässen der Nieren, der Lungen und der Milz und zweitens degenerative Vorgänge. Diese traten uns in der Niere als trübe Schwellung des Epithels, welche mit einer Verminderung der Sekretion specifischer Substanzen (z. B. des Carmins) verbunden war, als Albuminurie und als fleckweise von Kokken unabhängige nekrotische Veränderungen mit häufig nachfolgender Verkalkung, in dem Herzen als Verkalkung von Muskelfasern in der nächsten Nachbarschaft der Heerde und als ausgedehnte an das Vorhandensein von Kokken nicht gebundene, selten gleichmässig diffuse, meist fleckweise angeordnete fettige Degeneration entgegentraten.

4. Die fleckweisen nekrotischen Veränderungen der Nieren und die entzündlichen Heerderkrankungen derselben sowie des Herzens und der Lungen können unter Narbenbildung ausheilen.

5. Eine künstliche Vermehrung der im Körper circulirenden Toxine durch Injection sterilisirter Culturen verstärkt nicht nur die Allgemeinvergiftung, sondern auch die Ausdehnung der Lokalerkrankungen.

6. Eine schnelle Resorption der Toxine aus den Geweben befördert die Vernichtung der Kokken und damit das Ausbleiben oder die Heilung entzündlicher Processe. Aus diesem Grunde bleibt bei Injection virulenter Culturen in die Bauchhöhle, solange die Resorption nicht gestört ist, eine Peritonitis aus und aus demselben Grunde gehen die von der Trachea in die Lungen injicirten Kokken in den entstehenden lobulären Heerden schnell zu Grunde.

7. Der Umfang der entstehenden Heerderkrankungen ist bedingt durch die Virulenz der Kokken und die damit in Zusammenhang stehende Toxinbildung. Die letztere aber wird durch die Abnahme der Lebensenergie der Kokken in Folge der durch die entzündlichen Processe in ihrer Umgebung herbeigeführten schädigenden Umstände vermindert und die Menge der Gifte erfährt andererseits auch durch die andauernde Resorption aus den Heerden eine Herabsetzung. Dadurch wird aber wieder den Kokken die Fähigkeit der Assimilation der Körperbestandtheile beschränkt und sie selbst verfallen so einem Nahrungsmangel. Alle diese Momente machen sie widerstandsunfähiger. Sie gehen so theils extracellulär, theils, da sie für die bei der Entzündung auftretenden Zellen angreifbar geworden sind, durch Phagocytose zu Grunde.

8. Es ist durchaus wahrscheinlich, dass eine rasche und andauernde Beseitigung der von den Kokken gebildeten Toxine aus dem Körper den Verlauf der Gesammterkrankung und damit indirekt auch der Lokalerkrankungen günstig beeinflussen wird. Es wäre daher eine wichtige, von einzelnen Seiten bereits versuchte Aufgabe der Therapie, die Toxinentfernung zu befördern. Dieses Ziel kann durch eine Hebung der Thätigkeit drüsiger Organe, unter denen den Nieren die wichtigste Rolle zufallen dürfte, erreicht werden.

Erklärung der Figuren.

Fig. 1. Querschnitte von Harnkanälchen aus einem nekrotischen Infarkt der Niere, rechts oben zum Vergleich ein Querschnitt aus den normalen Abschnitten desselben Organes. Die genauere Beschreibung siehe Seite 13 ff.

Fig. 2. Fibrinausscheidungen in den Capillaren eines Glomerulus und auf der Innenfläche einer Arterie (s. Seite 20).

Fig. 3. Fibrinausscheidungen in einer Arterie (s. Seite 21).

Fig. 4. Fibrinniederschläge in der Wand einer Arterie (s. Seite 21).

Fig. 5. Fibrinniederschläge in der Wand einer Arterie im Verlauf der Ringmuskulatur (s. Seite 24).

Fig. 6. Lebhafte Carminsekretion in einem gewundenen Harnkanälchen. Das Protoplasma enthält in einer an den Stäbchensaum angrenzenden Zone sehr viele rothe Körnchen (s. Seite 28).

Fig. 7. Senkrechter Durchschnitt durch die Nierenrinde nach Infection mit Staphylokokken und späterer Injection von Carminlösung. Das Epithel in gruppenweise liegenden Harnkanälchenquerschnitten ist diffus roth gefärbt als Ausdruck einer Nekrose (s. Seite 33).

Fig. 8. Senkrechter Durchschnitt durch die Nierenrinde. Links Verkalkung einer Gruppe von Harnkanälchen, rechts eine andere solche Gruppe nach Auflösung der Kalksalze. Das Epithel hier nekrotisch (s. Seite 35).

Fig. 9. Verkalktes Harnkanälchen nach theilweiser Auflösung der Kalksalze (s. Seite 36).

Fig. 10. Fleckweise interstitielle Processe, in gleicher topographischer Vertheilung, wie die roth gefärbten Stellen in Fig. 7 und die verkalkten in Fig. 8. Flächenschnitt dicht unter der Nierenoberfläche. Schwache Vergrösserung (s. Seite 36).

Fig. 11. Ein interstitielles Heerdchen aus derselben Niere bei stärkerer Vergrösserung (s. Seite 36).

Fig. 12. Randstelle eines nekrotischen Heerdes des Myocard. Links fettig degenerirte Muskulatur, nach rechts unter Verschmälelerung übergehend in nekrotische Abschnitte (s. Seite 41, 47).

Fig. 13. Rand eines nekrotischen Heerdes des Myocard. Querschnitt der Muskulatur. Links nekrotische, theilweise sehr beträchtlich verschmälerte, rechts fettig degenerirte Durchschnitte (s. Seite 41, 47).

Fig. 14. Verkalkte Muskelfasern vom Rande eines Abscesses des Myocard (s. Seite 50).

Fig. 15. Muskelfaser vom Rande eines Abscesses des Myocard. Links nekrotischer Abschnitt, in der Mitte körnige Verkalkung, rechts normaler Abschnitt (s. Seite 41, 15). In dem linken nekrotischen Abschnitt ist die Querstreifung zu deutlich wiedergegeben. Sie dürfte nur noch eben angedeutet sein.

Fig. 16. Thrombose einer Vena coronaria, im Anschluss an einen am unteren Ende der Vene in dem Myocard gelegenen (in der Zeichnung nicht sichtbaren) Abscess (s. Seite 43, 50).

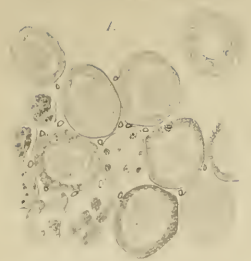
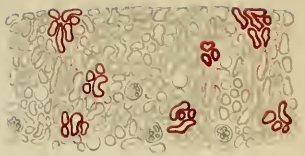
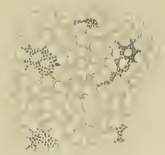
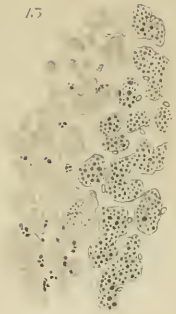
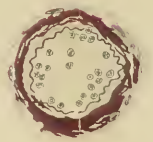
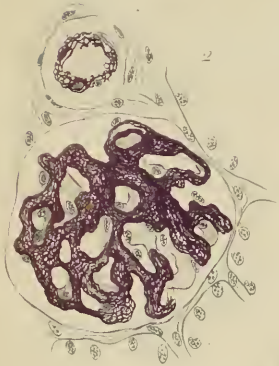
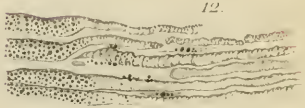
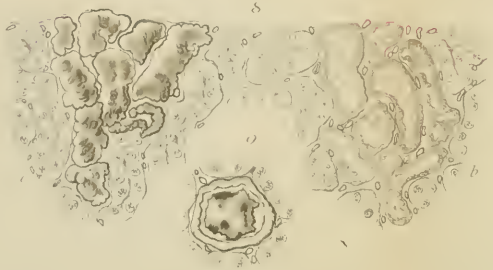
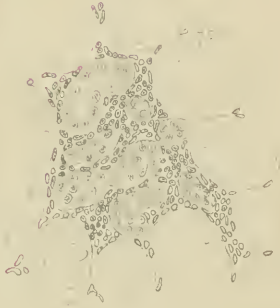
Universitäts-Buchdruckerei von Carl Georgi in Bonn.

Fig. 12. Randstelle eines nekrotischen Heerdes des Myocard. Links fettig degenerirte Muskulatur, nach rechts unter Verschmälelerung übergehend in nekrotische Abschnitte (s. Seite 41, 47).

Fig. 13. Rand eines nekrotischen Heerdes des Myocard. Querschnitt der Muskulatur. Links nekrotische, theilweise sehr beträchtlich verschmälerte, rechts fettig degenerirte Durchschnitte (s. Seite 41, 47).

Fig. 14. Verkalkte Muskelfasern vom Rande eines Abscesses des Myocard (s. Seite 50).

Fig. 15. Muskelfaser vom Rande eines Abscesses des Myocard. Links nekrotischer Abschnitt, in der Mitte körnige Verkalkung, rechts normaler Abschnitt (s. Seite 41, 15). In dem linken nekrotischen Abschnitt ist die Querstreifung zu deutlich wiedergegeben. Sie dürfte nur noch eben angedeutet sein.

Fig. 16. Thrombose einer Vena coronaria, im Anschluss an einen am unteren Ende der Vene in dem Myocard gelegenen (in der Zeichnung nicht sichtbaren) Abscess (s. Seite 43, 50).

Universitäts-Buchdruckerei von Carl Georgi in Bonn.